# Modellversuche zur Konstitutionsermittlung des Ommins A

GERHARD v. WETTSTEIN

München 1962

# Modellversuche
# zur Konstitutionsermittlung
# des Ommins A

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt

von

Gerhard v. Wettstein

aus

München

1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

1. Referent: Professor Dr. A. Butenandt

2. Referent: Professor Dr. Hafner

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 12. 1962

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Die vorliegende Arbeit wurde im Max-Planck-Institut für Biochemie in München durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. A. B u t e n a d t,

möchte ich für sein stetes Interesse und für seine vielseitige Förderung und Unterstützung besonders herzlich danken.

Herrn Dozent Dr. E. B i e k e r t danke ich für seine Ratschläge und für seine Hilfe bei der Diskussion der IR-Spektren.

Fräulein Th. K ö h l e r danke ich für die Aufnahme der zahlreichen IR-Spektren, Fräulein G. Sch i l d für die Durchführung der UV-Messungen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0063

# Inhaltsverzeichnis


Rahmen und Ziel der Arbeit Seite 1

I. Vorkommen der Ommochrome 1

II. Isolierung und Struktur der Ommatine 2

III. Bisherige Ergebnisse über Isolierung und Strukturaufklärung des Ommins 3

IV. Bisherige Literatur 6

V. Ziel der Arbeit 9

VI. Darstellung von 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon 10

VII. 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) 10

VIII. 2-Keto-carbäthoxymethyl-5,7-diacetyl-1,4,2-oxazino-[6,5-b]-phenoxazin 11

IX. 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) 13

X. Kondensation des 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) mit o-Aminophenolen 14

1. Darstellung des 6,8-Diacetyl-triphendioxazins 14

2. Versuche zur reduzierenden Acetylierung 15

3. Hydrierende Acetylierung des 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) 16

4. Darstellung des 6,8,14-Triacetyl-7,14-dihydro-triphendioxazins 18

5. Darstellung, Konstitution und Redoxverhalten des 1,6,8-Triacetyl-triphendioxazins 19

XI. Kondensationen mit 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) 24

1. 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) 25

2. Kondensation von 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) mit o-Amino-phenol, o-Anisidin und Anilin 26

3. Kondensation des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon 27

4. Kondensation des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) mit 2-Amino-3-methoxy-acetophenon 33

5. 1,11,13-Triacetyl-14H-5,7-dioxa-5a-äthoxy-12,14-diaza-pentacen 35

6. Struktur und Mesomerie der Verbindung XXXIX 36

XII. Versuche zur Reduktion des 1,11,13-Triacetyl-14H-[1,4]benzoxazino[3,2-b]phenazoxonium-hydroxyds 39

XIII. Kondensationen mit o-Amino-thiophenol 40

1. Darstellung des 6,8-Diacetyl-5-thio-triphendioxazins 40

2. Kondensation des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) mit o-Amino-thiophenol 43

Was kann aus den Ergebnissen der Modellversuche über die Konstitution des Ommins A ausgesagt werden? 43

Zusammenfassung 46

Experimenteller Teil 48

Verzeichnis der Literatur und sonstiger Anmerkungen 79

# Modellversuche

# zur Konstitutionsermittlung

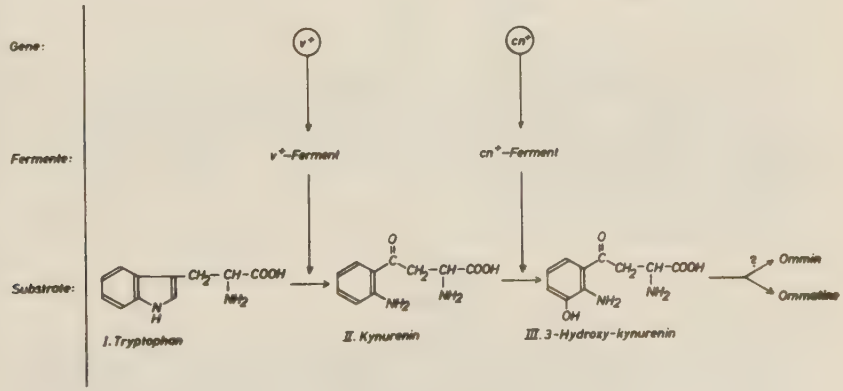
# des Ommins A

## Rahmen und Ziel

### I. Vorkommen der Ommochrome

Als "Ommochrome" bezeichnet man nach einem Vorschlag von E. Becker (1939)[1] eine Klasse von Naturfarbstoffen, die vor allem im Reich der Arthropoden, besonders im Insektenreich, allgemein verbreitet sind. Ihr Vorkommen in den Ommatidien der Insektenaugen führte zu ihrer Entdeckung und zu ihrer Benennung. Man findet Ommochrome ferner in der Epidermis und im Schlupfsekret mancher Schmetterlinge und in den Augen und in der Haut von Tintenfischen.

Den ersten Hinweis auf die chemische Struktur der Ommochrome brachten Untersuchungen über die Pigmentbildung in den Augen von Insekten, vor allem der Mehlmotte (Ephestia kühniella) und der Taufliege (Drosophila melanogaster). Die Ommochrome werden aus Tryptophan über Kynurenin und 3-Hydroxy-kynurenin aufgebaut; sie sind Endprodukte des Tryptophanstoffwechsels. Jeder dieser Reaktionsschritte wird von einem bestimmten Gen durch Bereitstellung eines spezifisch wirkenden Fermentes gesteuert[2,3].




So wurden im Tierreich erstmalig Einblicke in eine mehrgliederige Kette zusammenwirkender Gene und Kenntnisse über die Wirkungsweise von Erbfaktoren gewonnen.

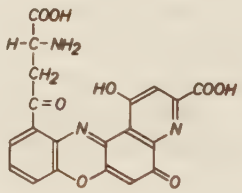
Becker teilte die Ommochrome in zwei Gruppen ein:

1. die niedrigermolekularen Ommatine
2. die höhermolekularen Ommine.

Die beiden Gruppen unterscheiden sich hauptsächlich hinsichtlich ihrer Molekulargewichte und ihres Verhaltens bei der Dialyse.

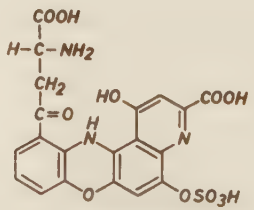
## II. Isolierung und Struktur der Ommatine

Die Isolierung reiner Ommochrome gelang erstmälig B u t e n a n d t, S c h i e d t, B i e k e r t und K o r n m a n n[4]. Der erste kristallisierte Vertreter der Ommatine, das Xanthommatin, wurde in seiner Struktur als Phenoxazonfarbstoff I erkannt und damit in der Natur der erste Vertreter dieser Farbstoffklasse aufgefunden.



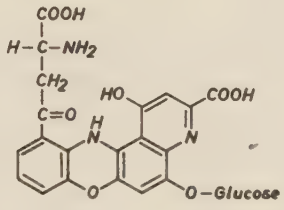

*I*

Für das Ommatin D[5], das erstmals aus Schlupfsekret des kleinen Fuchses Vanessa urticae isoliert wurde, konnte die Struktur eines Schwefelsäureesters des Dihydroxanthommatins gesichert werden (II):




*II*

Das Rhodommatin, ebenfalls aus Schlupfsekret gewonnen, ist als Glucosid des Dihydroxanthommatins erkannt und seine Struktur ebenfalls synthetisch gesichert worden (III):




III

## III. Bisherige Ergebnisse über Isolierung und Strukturaufklärung des Ommins

Ommin ist bei Arthropoden weit verbreitet. Nach den bisherigen Untersuchungen findet es sich in sämtlichen untersuchten Ordnungen der beiden größten Arthropodenklassen, der Crustaceen und Insekten. Es dient bei Krebsen, Spinnen und Insekten vor allem als Augenfarbstoff. Seine Lokalisation in den Nebenpigmentzellen der Retinula läßt vermuten, daß Ommin die Funktion eines Lichtschutzpigmentes ausübt. Auch als Hautfarbstoff findet sich Ommin bei Arthropoden, während es als Flügelfarbstoff bei Insekten bisher nicht nachgewiesen werden konnte[6]. Alle Omminpräparate, die bisher untersucht wurden, erwiesen sich in ihren analysierbaren Eigenschaften als identisch. Es ist somit anzunehmen, daß es nur ein Ommin gibt.

Ommin ist, wie die Ommatine, ein Endprodukt des Tryptophanstoffwechsels. In einer Zucht von Ephestia kühniella wurde eine braunäugige Mutante br gefunden, die Xanthommatin und 2 weitere Farbstoffe bildet, jedoch kein Ommin. Eine rotäugige Mutante ra von Plodia interpunctella bildet nur Xanthommatin und kein Ommin. br- und ra-Puppen enthalten Kynurenin und 3-Hydroxy-kynurenin. br-Partner bewirken in Parabiose mit der Mutante a eine Omminbildung bei a.

Ebenso veranlaßt ra als Parabiosepartner Omminbildung bei Ephestia a. Bei ra und br wird also die Ommochrombildung an späterer Stelle in der Genwirkkette unterbrochen. Bei ra liegt der Block früher als bei br, denn br erlaubt noch die Bildung von drei Stoffen, während die Kette bei ra, schon vorher unterbrochen, auf Xanthommatin beschränkt ist[7].

Aus den Augen des Tintenfisches Sepia officinalis wurde durch Extraktion ein Omminpräparat erhalten, das durch Ringfilterchromatographie nach B r o c k m a n n und P a t t im System Kollidin/Wasser (3:1) gereinigt werden konnte. Aus dem Gemisch mehrerer roter bis schwarzvioletter Farbstoffkomponenten wurde so eine violette Hauptkomponente, Ommin A genannt, abgetrennt, die sich in den verwendeten papierchromatographischen Systemen als einheitlich erwies[8].

Die Abb. 1 zeigt die UV-Spektren des Ommins A bei verschiedenen $p_H$-Werten, in Abb. 2 ist sein IR-Spektrum wiedergegeben (s.S. 5).

Ommin A zeigt bei $p_H$ 7 ein Absorptionsmaximum bei 526 mμ. Es läßt sich in saurer Lösung durch $NaNO_2$ oder $H_2O_2$ unter Gelbfärbung oxydieren. Beim Erwärmen mit Reduktionsmitteln ($SO_2$, Dithionit, $SnCl_2$) schlägt die Farbe wieder nach rot um.

Das Ommin A zeigt eine Elementarzusammensetzung, die der Summenformel $C_{30}H_{27}N_5O_{10}S \cdot H_2O$ entspricht. Demnach dürfte es aus drei Molekülen 3-Hydroxy-kynurenin unter Einbau von Schwefel entstanden sein. Durch Hydrolyse mit Ameisensäure/konz. Salzsäure (1:1) erhält man als Hauptprodukte 3-Hydroxykynurenin und einen roten, schwefelhaltigen "Farbstoff IV"[9]:

$$\underset{\text{Ommin A}}{C_{30}H_{27}N_5O_{10}S} \xrightarrow[-2\ H]{+H_2O} \underset{\text{"Farbstoff IV"}}{C_{20}H_{15}N_3O_7S} + \underset{\text{3-Hydroxy-kynurenin}}{C_{10}H_{12}N_2O_4}$$

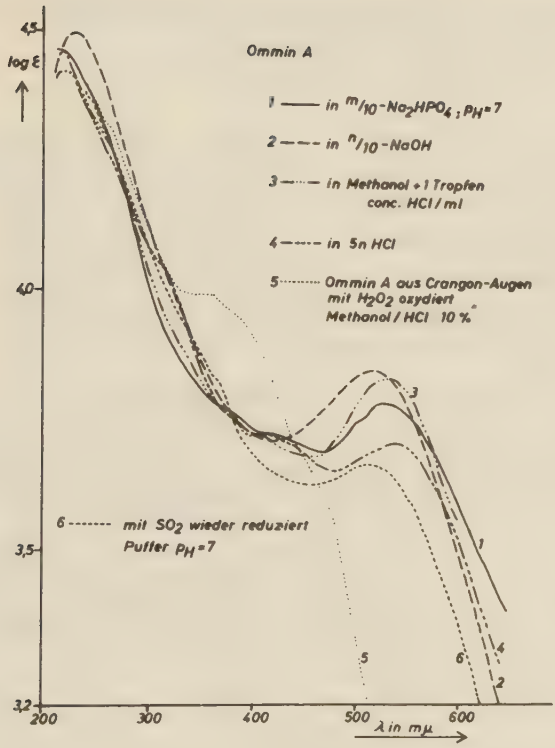



Abb. 1
UV-Spektren des Ommins A.

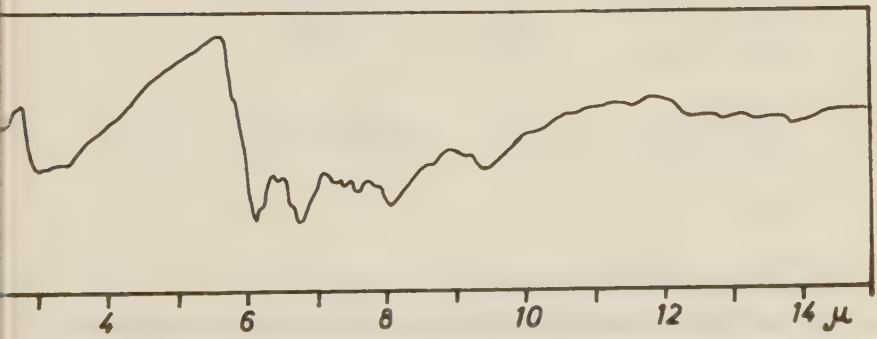
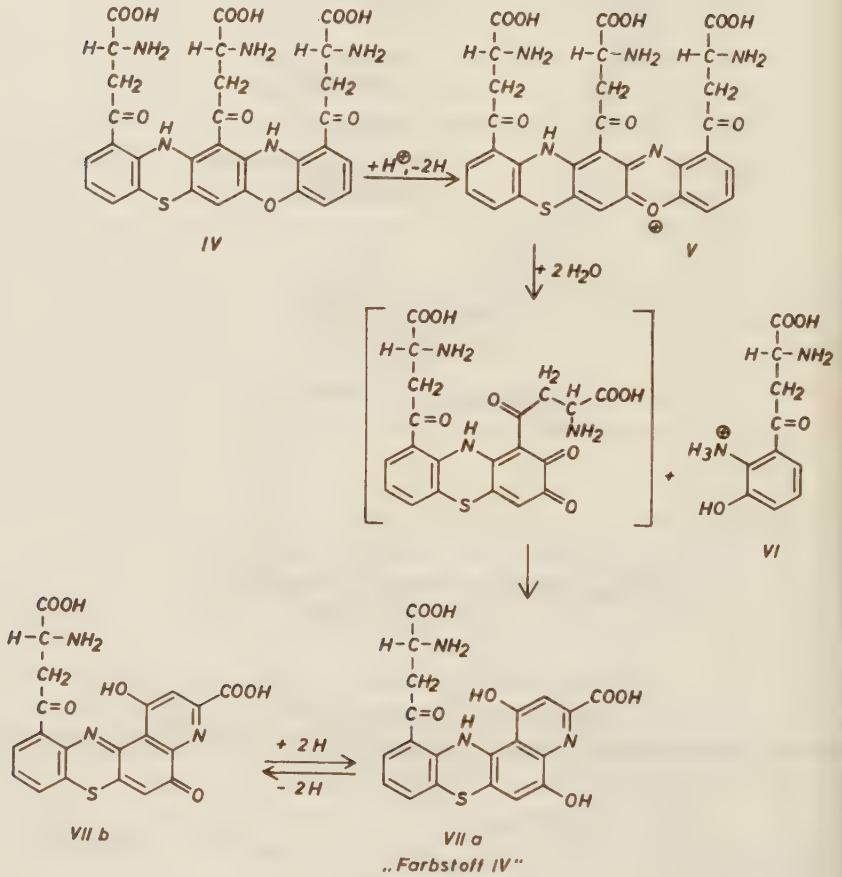


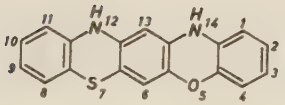

Abb. 2
IR-Spektren des Ommins A, in KBr.

Der Abbau wurde wie folgt gedeutet und dem Ommin A die Struktur IV zugeschrieben:




## IV. Bisherige Literatur

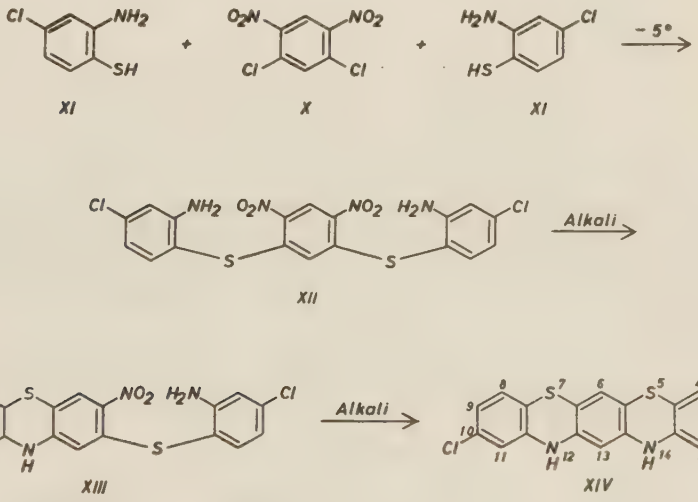
Das fünfkernige Ringsystem des dem Ommin A zugeschriebenen Chromophors ist als [1,4]Benzoxazino[3,2-b]phenothiazin (IX) oder 12 H,14 H-5-Oxa-7-thia-12,14-diazapentacen (IX) zu bezeichnen.



IX

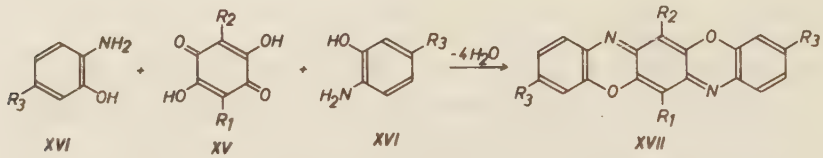
Verbindungen dieser Art, bei der die Stickstoffatome in m-Stellung am mittleren Benzolring angeordnet sind, sind in der Literatur bisher nicht bekannt. Auch das Analoge mit Sauerstoff in 7-Stellung, das [1,4]Benzoxazino-[3,2-b]Phenoxazin ist nicht beschrieben.

Das 2,10-Dichlor-12 H,14 H-[1,4]benzothiazino[3,2-b]-phenothiazin wurde auf dem im folgenden Formelschema beschriebenen Weg durch doppelte Smilesumlagerung zu synthetisieren versucht, was jedoch mißlang[10]:



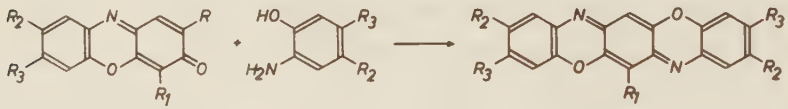
Dagegen sind zahlreiche Triphendioxazine mit "parastän-digen" N und O Heteroringatomen bekannt geworden und haben wegen ihrer Farbstoffeigenschaften erhebliches synthetisches Interesse gefunden.

K e h r m a n n[11] synthetisierte Triphendioxazine (XVII) durch Kondensation von 2,5-Dihydroxy-benzochinonen-(1,4) (XV) mit o-Amino-phenolen (XVI) im Molverhältnis 1:2.




XVI XV XVI XVII

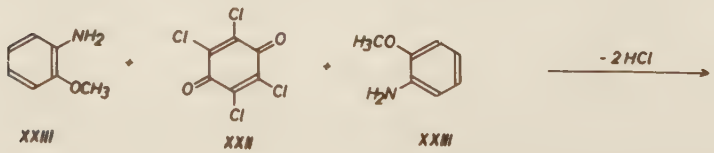
Triphendioxazine entstehen ferner durch Umsetzung von 3-Amino- bzw. 3-Hydroxy-phenoxazonen-(2) (XVIII bzw. XIX) mit o-Amino-phenolen (XX)[12]:



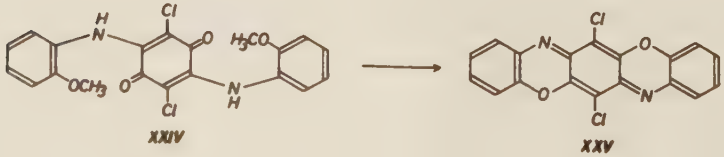

XVIII: R=-NH2
XIX : R=-OH

XX XXI

Eine weitere Methode[13] zur Darstellung von Triphendioxazinen hat bedeutendes Interesse zur Synthese von Farbstoffen erlangt. Sie bedient sich der Kondensation von Chloranil mit ortho-O-Alkyl-substituierten Anilinen und der anschließenden Ringschlußreaktion der entstandenen Chinondiamine mittels Benzoyl-chlorids in hochsiedenden Lösungsmitteln. Als Beispiel sei die Synthese des 6,13-Dichlor-triphendioxazins (XXV) aus Chloranil (XXII) und o-Anisidin (XXIII) über das 2,5-Dichlor-3,6-di(o-anisidino)-chinon (XXIV) angeführt:

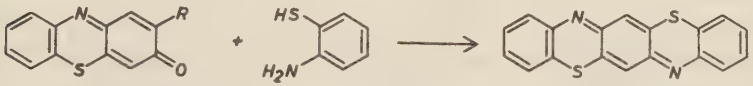



XXIII XXII XXIII




XXIV XXV

Triphendithiazine (XXVIII) können durch Kondensation von Phenothiazonen-(2) (XXVI) mit dem Zinksalz eines o-Amino-thiophenols (XXVII) erhalten werden[14]:

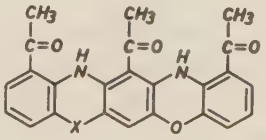


XXVI a R = H
b R = Cl

XXVIII

## V. Ziel der Arbeit

Der vorliegenden Arbeit war die Aufgabe gestellt, die auf S. 6 diskutierte Formel IV für das Ommin A durch Darstellung von Modellverbindungen zu stützen und einen Weg zur Synthese dieses Ringsystems zu finden. Als Modellverbindung mit dem chromophoren System des 3-Hydroxy-kynurenins wurde das 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon gewählt. Zur Synthese des 5 bzw. 7 O-Analogen der entsprechenden Thioverbindung, des 1,11,13-Triacetyl[1,4]benzoxazino[3,2-b]phenoxazins (XXIXa) (1,11,13-Triacetyl-12H,14H-5,7-dioxa-12,14-diaza-pentacens) wurde die Kondensation von in 3-Stellung substituiertem 4,5-Diacetyl-phenoxazon-(2) mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon untersucht.



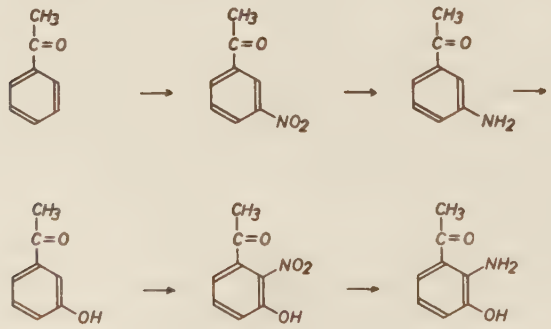
XXIX a: X = O
b: X = S

Im Verlauf dieser Untersuchungen zeigte sich, daß Modellverbindungen mit Acetyl- anstelle der α-Aminosäurereste sehr viel schwieriger zu bearbeiten sind als der Naturstoff, das Ommin A. Bei diesem bedingen die hydrophilen Kynurenin-

seitenketten eine Löslichkeit in wäßrigen Pufferlösungen, und wasserhaltige Systeme können zur Verteilungschromatographie angewandt werden. Die hydrophoben Acetylverbindungen sind in neutralen organischen Lösungsmitteln äußerst schwer löslich, in basischen und sauren zersetzen sie sich rasch. Sie werden an den zur Chromatographie gebräuchlichen Adsorbentien trotz Anwendung verschiedenster Lösungsmittelgemische stark adsorbiert oder unbefriedigend getrennt. Häufig zersetzen sich die Verbindungen auf der Säule bei länger dauernder Chromatographie, mehrfacher Rechromatographie oder Lichteinwirkung. Zahllose, zeitraubende Vorversuche waren zur Überwindung der experimentellen Schwierigkeiten nötig.

## VI. Darstellung von 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon

2-Amino-3-hydroxy-acetophenon wird, wie im folgenden Schema gezeigt, ausgehend von Acetophenon, dargestellt[15]:




## VII. 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXX)

Die Oxydation des 2-Amino-3-hydroxy-acetophenons mit Kaliumferricyanid verläuft bei Zimmertemperatur praktisch augenblicklich und es entsteht in 80 % Ausbeute das Phenoxazon XXX vom Schmpkt. 250°. Das UV-Spektrum des Amino-

phenoxazons (Abb. 3) zeigt ein für Phenoxazone charakteristisches Hauptmaximum bei 430 mμ.

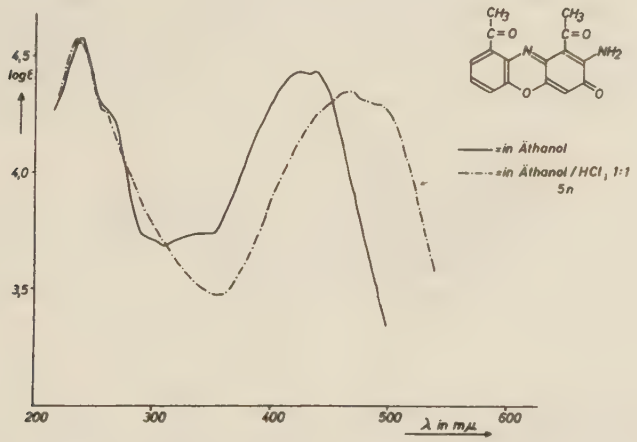


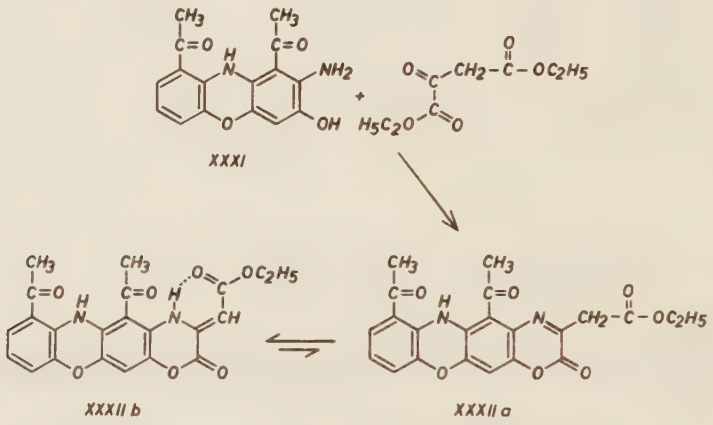

Abb. 3
UV-Spektrum des 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXX).

## VIII. 2-Keto-3-carbäthoxymethyl-5,7-diacetyl-1,4-oxazino-[6,5-b]-phenoxazin (XXXII)

Das 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon-2 (XXX) zeigt das charakteristische Redoxverhalten der Ommochrome. Bei der katalytischen Hydrierung in Äthanol über Raney-Nickel wird 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Dabei tritt ein Farbumschlag von gelb nach rot ein. Durch Luftsauerstoff wird die rote Dihydroverbindung (XXXI) in wenigen Minuten wieder zum gelben Phenoxazon (XXX) oxydiert. Die Struktur der Dihydroverbindung als o-Amino-phenol konnte durch Überführung in ein Oxazinon-derivat weiter gesichert werden.

Wie B i e k e r t und H o f f m a n n[16] zeigten, lassen sich beliebig substituierte o-Amino-phenole mit α-Ketoestern zu 1,4-Benzoxazinonen-(2) kondensieren. Die Umsetzung des 2-Hydroxy-3-amino-4,5-diacetyl-phenoxazins

(XXXI) mit Oxalessigester in siedendem Alkohol ergab eine in roten Nadeln kristallisierende Verbindung vom Schmp. 221 - 222°. Die aus der Elementaranalyse berechnete Bruttoformel steht mit der Struktur des 2-Keto-3-carbäthoxymethyl-5,7-diacetyl- 1,4,2 -oxazino-[6,5-b]-phenoxazins (XXXII) in Einklang.



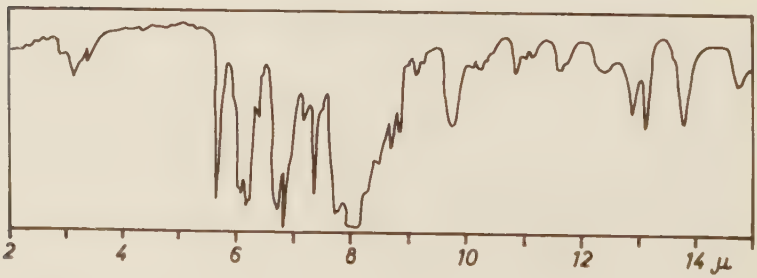




Abb. 4

IR-Spektrum des 2-Keto-3-carbäthoxymethyl-5,7-diacetyl-1,4,2-oxazino-(6,5-b)phenoxazins (XXXII) in KBr.

Abb. 4 zeigt das IR-Spektrum des Oxazinons XXXII. Es weist bei 3,1 µ eine breite NH-Valenzschwingungsbande auf. Die scharfe, intensive C=O Valenzschwingung bei 5,70 µ entspricht in ihrer Lage den Lactonbanden der Benzoxazinone[17], die beiden Banden bei 6,06 µ und 6,19 µ

treten bei anderen Carbäthoxymethylbenzoxazinonen an der gleichen Stelle auf. Sie kommen der konjugierten Estergruppe zu, die mit der NH-Gruppe durch Wasserstoffbrückenbindung assoziiert ist. Solche Morpholonstrukturen liegen auch bei allen anderen Verbindungen dieses Typs vor[17]. In dem Bandenkomplex um 6,0 /u - 6,2 /u sind auch die C=O Valenzschwingungen der Acetophenongruppierungen enthalten.

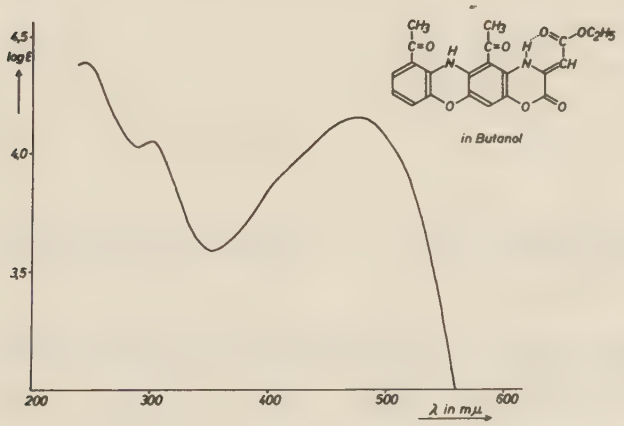



Abb. 5

UV-Spektrum des 2-Keto-3-carbäthoxymethyl-5,7-diacetyl-1,4,2-oxazino(6,5-b)phenoxazins (XXXII).

Abb. 5 zeigt das UV-Spektrum des Oxazinons XXXII. Es entspricht in seinem Typ dem UV-Spektrum des 5-Acetyl-benzo-1,4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylesters[18], jedoch ist die Hauptbande beträchtlich nach rot verschoben.

## IX. 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII)

Beim Erhitzen des 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) in Methanol/Salzsäure (4:1) entsteht hydrolytisch das 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII), dessen UV-Spektren in Abb. 6 (s.S. 14) wiedergegeben sind.

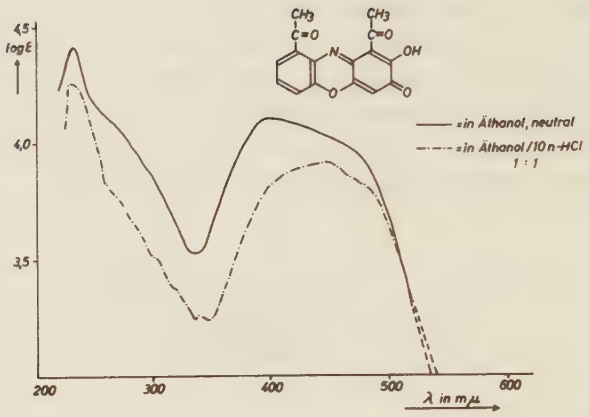
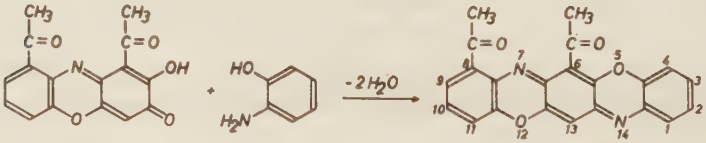



Abb. 6
UV-Spektren des 3-Hydroxy-4,5-diazetyl-phenoxazons-(2)

## X. Kondensation des 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXXIII) mit o-Amino-phenolen

### 1. Darstellung des 6,8-Diacetyl-triphendioxazins (XXXIV)

Das 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII) wurde mit einem geringen Überschuß an o-Amino-phenol in 90-proz. siedender Essigsäure kondensiert.




XXXIII XXXIV

Aus der tiefvioletten Lösung erhält man das violette Triphendioxazin XXXIV. Das Rohprodukt ist durch 2 Farbstoffe verunreinigt, die sich im Papierchromatogramm durch verschiedene $R_f$-Werte und ihre Fluoreszenz im UV-Licht unterscheiden (vgl. S. 50 ).

Versuche zur Reinigung des Farbstoffes XXXIV

Die Trennung des bei der Kondensation entstandenen Gemisches und die Reinigung der Komponenten bereitete wegen der geringen Löslichkeit des Hauptproduktes in neutralen organischen Lösungsmitteln und der leichten Zersetzlichkeit große Schwierigkeiten (vgl. S. 10). Das Diacetyltriphendioxazin XXXIV konnte im Hochvakuum nicht sublimiert werden. Papierchromatographisch und UV-spektroskopisch wurde gezeigt, daß ein Umfällen aus konz. Schwefelsäure kein reines Produkt liefert. Es gelang nicht, das Gemisch chromatographisch aufzutrennen.

Durch fraktionierte Extraktion des Rohproduktes mit Chlorbenzol gelang es, ein einheitlicheres Präparat des Diacetyltriphendioxazins XXXIV zu erhalten. Die Abb. 7 zeigt das UV-Spektrum des so gereinigten Diacetyltriphendioxazins XXXIV.

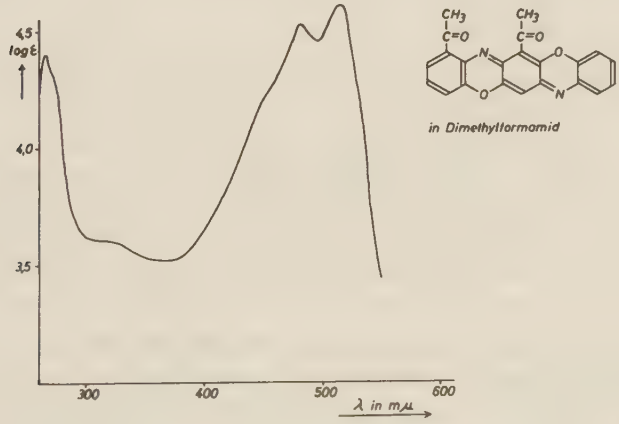



Abb. 7
UV-Spektrum des 6,8-Diacetyl-triphendioxazins (XXXIV)

Eine Chromatographie in Chlorbenzol über $Al_2O_3$ gelang nicht. Deshalb wurde die Darstellung eines Acetylderivates durch reduzierende Acetylierung angestrebt.

2. Versuche zur reduzierenden Acetylierung

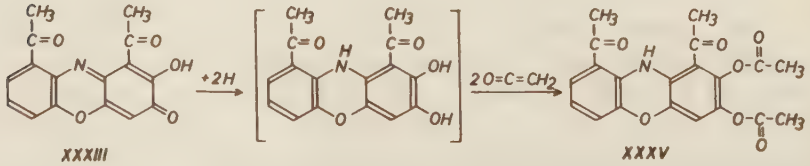
Reduzierende Acetylierung des 6,8-Diacetyl-triphendioxazins (XXXIV) mit Zinkstaub, Eisessig und Essigsäureanhydrid[19]

ergab ein braunes amorphes Produkt, das sich papierchromatographisch in vier verschiedene Farbstoffe auftrennen ließ. Ähnliche Produkte wurden beim Behandeln des Diacetyl-triphendioxazins XXXIV mit Zinkstaub, Pyridin und Essigsäureanhydrid[20], sowie mit Zinkstaub, Acetanhydrid und Natriumacetat erhalten. Bei der reduzierenden Acetylierung mit $SnCl_2$[19] wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Da die papierchromatographische Trennung in präparativem Maßstab mißlang, wurde die hydrierende Acetylierung am 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII) als Modellverbindung studiert.

## 3. Hydrierende Acetylierung des 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXXIII)

Die katalytische Hydrierung des Phenoxazons XXXIII in Acetanhydrid und anschließende Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin ergab ein Reaktionsgemisch, aus dem eine in orangegelben Nadeln kristallisierende Verbindung vom Schmp. 212° erhalten werden konnte. Das IR-Spektrum dieser Substanz (Abb. 8) zeigt eine scharfe intensive Bande bei 5,64 µ, die nach ihrer kurzwelligen Lage der C = O Valenzschwingung von Phenolacetatgruppierungen zuzuordnen ist. Bei 6,03 µ finden sich die C = O Valenzschwingungen der Acetophenongruppierungen. Das Spektrum weist daneben keine Amid-I-Bande auf, die wie bei aromatisch substituierten Amiden bei 5,9 µ zu erwarten wäre[21], (vgl. Abb.10). Nach diesen Befunden liegt das O,O-Diacetat (XXXV) der Bruttoformel $C_{20}H_{17}NO_7$ vor.




XXXIII XXXV

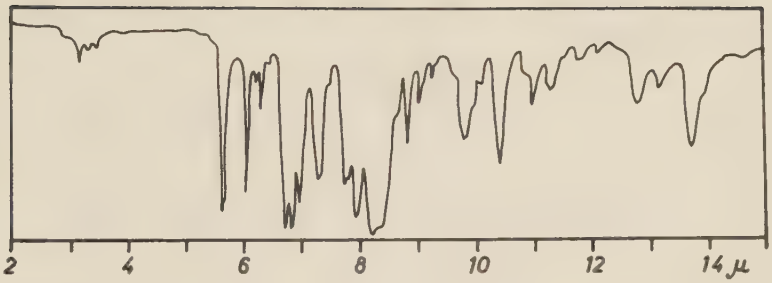


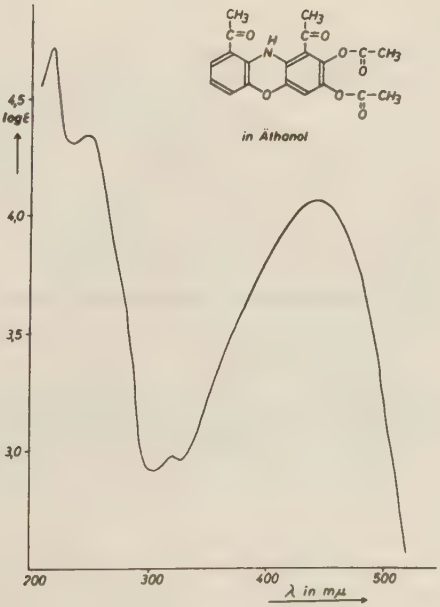

Abb. 8

IR-Spektrum des 2,3-Diacetoxy-4,5-diacetyl-phenoxazins in KBr (XXXV).

Dieser Modellversuch zeigt, daß in das 2,3-Dihydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazin mit Acetanhydrid-Pyridin nur zwei O-Acetylgruppen eingeführt werden können. Es erfolgt keine Acetylierung am Stickstoff. Dies steht in Übereinstimmung mit dem Befund von M u s s o und K r ä m e r[22], die bei der reduzierenden Acetylierung des Oxyorceins keine Acetylierung am Stickstoff beobachteten. Deswegen wurde die Acetylierung des hydrierten Triphendioxazins XXXIV unter energischeren Bedingungen vorgenommen.

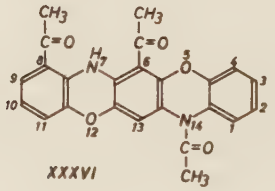
Abb. 9

UV-Spektrum des 2,3-Diacetoxy-4,5-diacetyl-phenoxazins (XXXV).



4. Darstellung des 6,8,14-Triacetyl-7,14-dihydro-triphendioxazins (XXXVI)

Die katalytische Hydrierung des Triphendioxazins XXXIV gefolgt von einer Acetylierung mit Keten ergab eine in orangefarbenen Nadeln kristallisierende Verbindung vom Schmp. 248°. Ihr IR-Spektrum (Abb. 10) zeigt eine Bande bei 5,92 µ die einer tertiären Amidgruppierung zugeordnet werden kann (vgl. S. 16). Die Bande um 6 µ ist den C = O-Valenzschwingungen der beiden aromatisch konjugierten Acetylgruppen zuzuschreiben. Die NH-Valenzschwingung liegt erwartungsgemäß bei 3,11 µ (vgl. Abb. 8). Diese Befunde und die Elementaranalyse sprechen für das Vorliegen des 6,8,14-Triacetyl-7,14-dihydro-triphendioxazins (XXXVI) $C_{24}H_{18}N_2O_5$.




XXXVI

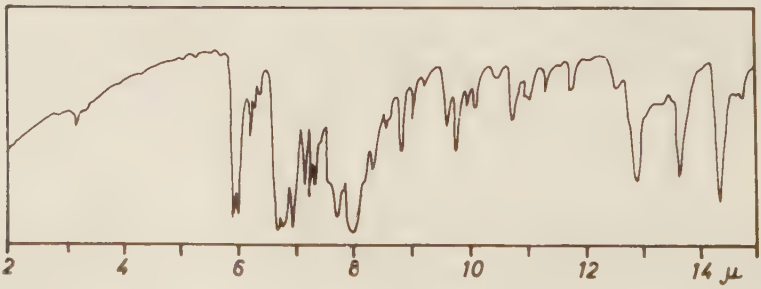



Abb. 10

IR-Spektrum des 6,8,14-Triacetyl-7,14-dihydro-triphendioxazins (XXXVI) in KBr.

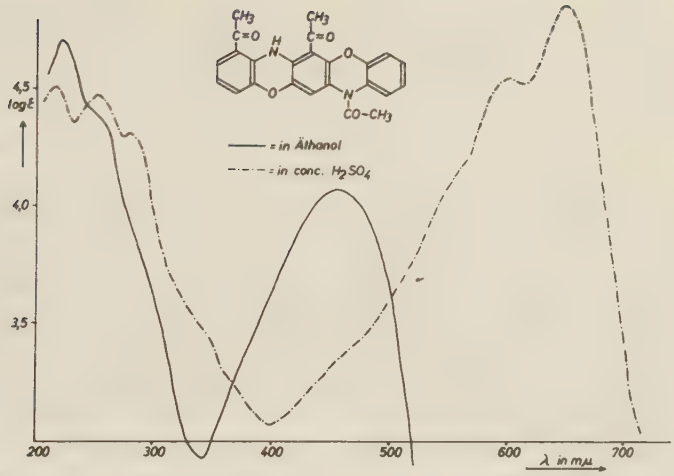



Abb. 11

UV-Spektrum des 6,8,14-Triacetyl-7,14-dihydro-triphendioxazins (XXXVI).

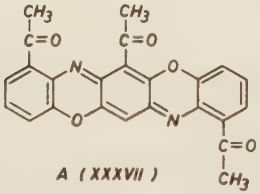
Mit den am 6,8-Diacetyl-triphendioxazin (XXXVI) gesammelten Erfahrungen wurde die Kondensation des 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXXIII) mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon durchgeführt.

## 5. Darstellung, Konstitution und Redoxverhalten des 1,6,8-Triacetyl-triphendioxazins (XXXVII)

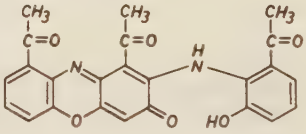
3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII) wurde mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon-hydrochlorid in Chlorbenzol-Eisessig kondensiert. Aus dem Reaktionsgemisch konnte in guter Ausbeute ein violettes Rohprodukt isoliert werden, das in den üblichen neutralen organischen Lösungsmitteln nahezu unlöslich ist. Papierchromatographisch zeigt dieses Produkt im System Kollidin/m/2 $KH_2PO_4$ (2:3) neben einer violetten Hauptkomponente ($R_f$ = 0,87) eine hellgelbe, hellgrün fluoreszierende ($R_f$ = 0,70 und eine dunkelgelbe Verunreinigung ($R_f$ = 0,40).

Auch die Auftrennung dieses Gemisches bereitete die größten Schwierigkeiten und es gelang zunächst nicht, ein analysenreines Präparat darzustellen. Erst nach langen systematischen Versuchen konnte eine Möglichkeit zur Chromatographie und Reinigung dieser Verbindung gefunden werden.

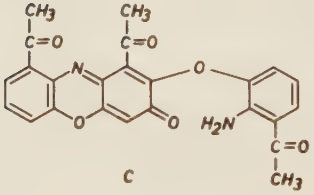
Diese besteht in einer Verteilungschromatographie an Gips. Damit konnte ein einheitlicher violetter Farbstoff vom Zers.-Pkt. 302° erhalten werden. Die Elementaranalyse trifft auf die Bruttoformel $C_{24}H_{18}N_2O_6$ bzw. $C_{24}H_{16}N_2O_5{\cdot}H_2O$ zu. Der Farbstoff XXXVII ist demnach aus je ein Mol der Reaktionspartner unter Abspaltung von einem oder zwei Molekülen Wasser entstanden. Für die Konstitution der Verbindung $C_{24}H_{18}N_2O_6$ (XXXVII) stehen formal folgende Strukturen zur Diskussion:



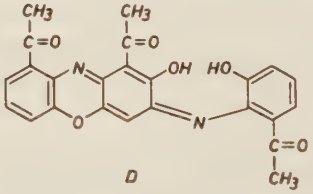

A (XXXVII)




B




C



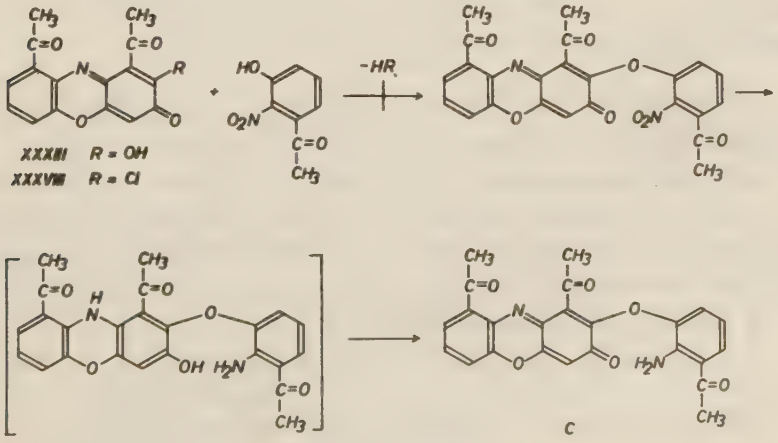

D

Bei Struktur A ist ein Mol Wasser zwischen der C = O-Gruppe des Phenoxazons und der Aminogruppe des 2-Amino-3-hydroxy-acetophenons abgespalten worden, ein zweites Mol aus den Hydroxylgruppen unter Ausbildung eines Triphendioxazinsystems, wobei ein Mol Wasser als Kristallwasser gebunden bleibt.

Bei Struktur B hat die Aminogruppe des 2-Amino-3-hydroxy-aceto-phenons die 3-ständige Hydroxylgruppe des 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2), die die Eigenschaften einer

vinylogen Säure hat, nukleophil substituiert. Für Verbindung XXXVII scheidet B jedoch aus, da das 3-(2'-Acetyl-6'-hydroxy-)anilino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) in Form seiner cyclischen Einlagerungsverbindung auf anderem Wege erhalten warde (s.S. 26).

Bei Struktur C wäre das phenolische OH des 2-Amino-3-hydroxy-acetophenons vor der Aminogruppe eine Substitution in 3-Stellung unter Ätherbildung eingegangen. Wegen der großen Stabilität und Bildungstendenz des Triphendioxazinsystems[23] wäre hier beim Erhitzen in Essigsäure ein Ringschluß zum Triphendioxazin A zu erwarten. Ein solcher Ringschluß erfolgt jedoch nicht: XXXVII ist auch gegen Mineralsäuren völlig stabil. Außerdem ist unwahrscheinlich, daß unter den Bedingungen der Kondensation die phenolische Hydroxylgruppe eine Substitution unter Knüpfung einer Sauerstoffbrücke eingegangen ist, da die $NH_2$-Gruppe nukleophiler ist als die phenolische Hydroxylgruppe. Auch gelang die Umsetzung von 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII) und 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) mit dem 2-Nitro-3-hydroxy-acetophenon, die in diesem Zusammenhang untersucht wurde und auf unabhängigem Wege zu der Verbindung C führen sollte, unter den verschiedensten Bedingungen nicht:



Bei Struktur D wäre die Aminogruppe eine Substitution am Chinoncarbonyl des Phenoxazons unter Ausbildung einer Schiff'schen Base eingegangen. Besäße XXXVII die Konstitution D eines Chinondiimins, so wäre es durch Säure leicht spaltbar, was durch das Experiment widerlegt wurde.

Der Verbindung kommt demnach die Struktur A des 1,6,8-Triacetyltriphendioxazins zu. Damit lassen sich die IR-und UV-Spektren, die äußerst geringe Löslichkeit in neutralen organischen Lösungsmitteln und die blaue Halochromie in konz. Schwefelsäure erklären. In Abb.12 ist das IR-Spektrum des Triphendioxazins XXXVII wiedergegeben.

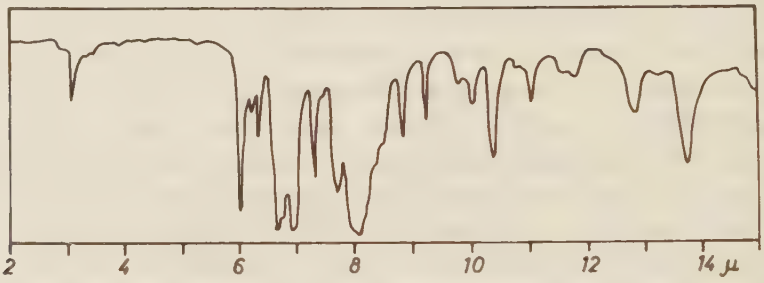
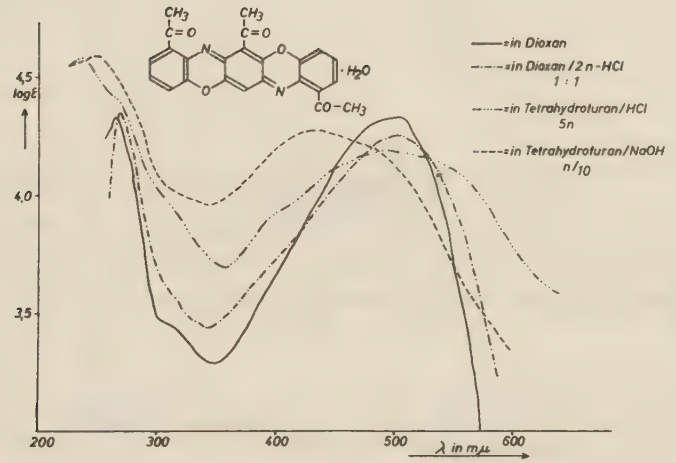



Abb.12
IR-Spektrum des 1,6,8-Triacetyl-triphendioxazins (XXXVII) in KBr.

Die C = O - Valenzschwingungsbanden der aromatisch konjugierten Acetylgruppen liegen bei 6,04 μ. Die Bande bei 3,03 μ ist auf den Kristallwassergehalt der Verbindung zurückzuführen.

Die Abb.13(s.S.23) gibt die UV-Spektren von XXXVII wieder. In Dioxan liegt die Hauptbande bei 505 mμ, während sie beim 6,8-Diacetyltriphendioxazin (XXXIV) bei 482 mμ und 515 mμ gefunden wurde, (vgl.Abb.7,S.15). Im übrigen entsprechen sich die Spektren der beiden Triphendioxazine XXXIV und XXXVII in ihrem Typ weitgehend. Das früher dargestellte 1,8-Diacetyltriphendioxazin[24] zeigt in Dioxan ein Hauptmaximum bei 480 mμ.



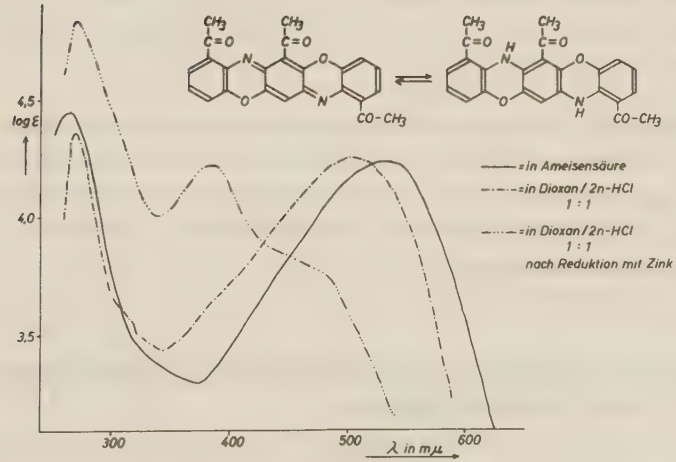




Abb. 13 und 14

UV-Spektren des 1,6,8-Triacetyl-triphendioxazins (XXXVII).

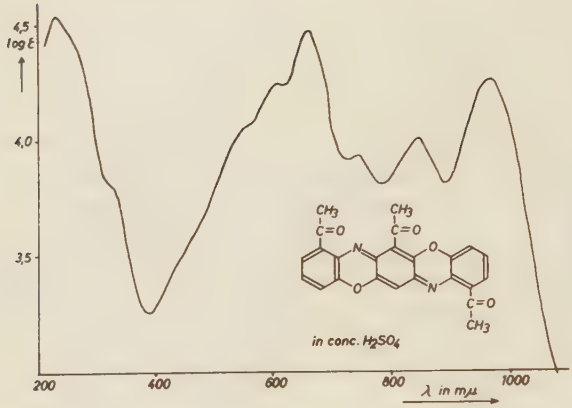


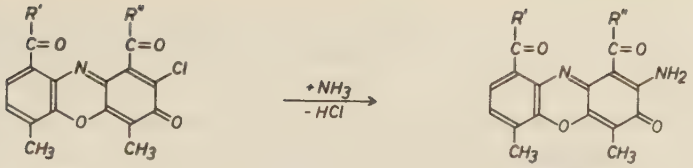

Abb. 15
UV-Spektrum des 1,6,8-Triacetyl-triphendioxazins (XXXVII) in konz. Schwefelsäure.

Das UV-spektroskopische Verhalten bei der Reduktion von XXXVII mit Zink in saurer Lösung zeigt die Abb. 14. Nach der Reduktion tritt eine neue Bande bei 385 mμ auf. Bei der hydrierenden Acetylierung von XXXVII mit Keten erfolgte keine Reduktion. Es wurde nur verunreinigtes Ausgangsmaterial zurückerhalten.

Da diese Experimente nicht zu einem heterocyclischen System der Formel XXIXa (s.S. 9) führten, wurde Chlor in 3-Stellung des 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXXIII) eingeführt und die Kondensation mit o-Amino-phenolen untersucht.

## XI. Kondensationen von 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXVIII) mit o-Amino-phenolen

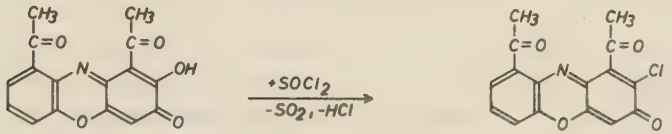
B r o c k m a n n und Mitarb.[25] berichten, daß bei der Umsetzung von Chloractinomycinen mit Ammoniak und Aminen in einer nukleophilen Austauschreaktion Chlor gegen einen Aminrest ersetzt wird:




R', R'' = Peptidlactonreste

1. 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXVIII)

Die Einwirkung von Thionylchlorid[26] auf 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII) liefert eine in orangegelben Nadeln kristallisierende Verbindung $C_{16}H_{10}ClNO_4$:




XXXIII XXXVIII

Ihre Struktur als 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXVIII) geht aus dem Vergleich der UV-Spektren hervor: Während das 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXX) in äthanolischer Lösung ein Maximum bei 430 m/u zeigt, (vgl. Abb. 3), treten im Spektrum der 3-Chlorverbindung 2 Maxima bei 365 m/u und bei 460 m/u auf (Abb. 15). Eine gleiche Aufspaltung wurde bei der Einführung von Chlor in die 3-Stellung des Actinomycins beobachtet: Actinomycin $C_2$ weist, in Analogie zum 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXX) ein Maximum bei 440 m/u auf, während das 3-Chlor-actino-mycin $C_2$ bei 370 m/u und 480 m/u absorbiert[26].

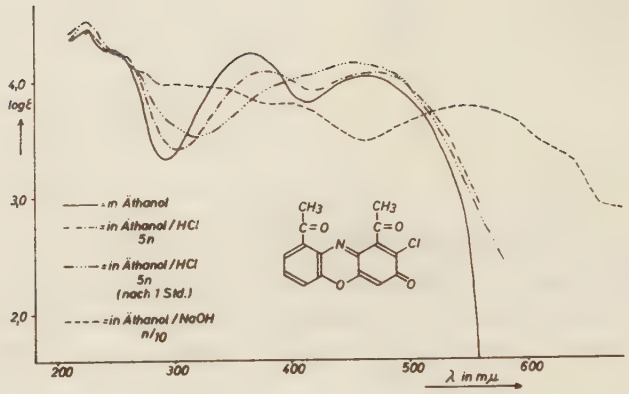



Abb. 16

UV-Spektrum des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXXVIII).

## 2. Kondensation von 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXVIII) mit o-Amino-phenol, o-Anisidin und Anilin

Bei der Kondensation des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) mit o-Amino-phenol in neutraler Lösung entstand ein Reaktionsgemisch aus 9 Komponenten, wie mittels der Dünnschichtchromatographie nach Stahl gezeigt werden konnte. Eine versuchsweise chromatographisch durchgeführte Auftrennung führte zu großen Schwierigkeiten hinsichtlich der Trennung der Banden und Zersetzung der Stoffe an der Säule. Es wurde deshalb auf eine Aufarbeitung verzichtet. (s.S. 55)

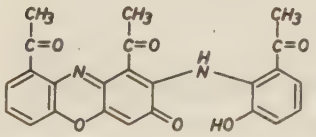
Auch die Kondensationen des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) mit o-Anisidin und mit Anilin in neutraler Lösung lieferten unübersichtliche Reaktionsgemische. Bei der chromatographischen Aufarbeitung konnte trotz mehrfacher Rechromatographie keine eindeutige Auftrennung erzielt werden (s.S. 55 ).

3. Kondensation des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon

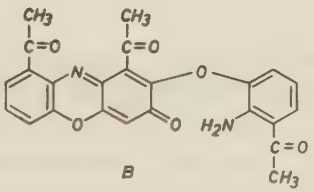
Bei der Kondensation von 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXVIII) mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon entsteht ein rotbraunes Produkt (XXXIX). Zur Ermittlung des geeigneten Adsorbens zur Chromatographie waren zahlreiche Vorversuche erforderlich.

Die Trennung des Farbstoffgemisches durch Verteilungschromatographie an Kieselgel und Hyflosupercel[27] lieferte in 65 % Ausbeute eine in roten Nadeln kristallisierende Verbindung XXXIX $C_{24}H_{18}N_2O_6$ vom Schmp. 212°. Sie ist aus je einem Mol der Reaktionspartner unter Abspaltung eines Mols HCl entstanden.

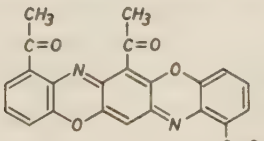
Für die Bildung dieser Verbindung stehen folgende Möglichkeiten zur Diskussion:



A



B



C

Bei Struktur A hat in Analogie zu den Befunden von B r o c k m a n n die Aminogruppe des 2-Amino-3-hydroxy-acetophenons das Chlor des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2), das einem vinylogen Säurechlorid entspricht, nukleophil substituiert.

Bei Struktur B hätte das 3-ständige Hydroxyl des Amino-

phenols das Chlor unter Knüpfung einer Ätherbrücke verdrängt. Wie auf S. 21 diskutiert, ist die Aminogruppe nukleophiler als die Hydroxylgruppe. Außerdem müßte beim Erhitzen in Säure ein Ringschluß zwischen der Aminogruppe und der Chinoncarbonylgruppe unter Ausbildung des Triphendioxazins C stattfinden, was durch das Experiment widerlegt werden konnte.

Bei C schließlich läge dasselbe Triphendioxazin vor, das durch Kondensation von 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon dargestellt wurde; dessen IR-Spektrum ist jedoch mit dem des Kondensationsproduktes XXXIX aus 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon nicht identisch. Von den oben diskutierten Strukturen ist somit Struktur A die wahrscheinlichste.

Das IR-Spektrum der Verbindung XXXIX ist in Abb. 17 wiedergegeben. Es zeigt bei 6,05 µ eine C = O-Valenzschwingungsbande und ist im Typ dem Spektrum des 1,6,8-Triacetyl-triphendioxazins (XXXVII) weitgehend ähnlich (Abb. 12, S. 22). Die scharfe Bande bei 6,05 µ läßt vermuten, daß kein Aminophenoxazonsystem mehr vorliegt, da hier zusätzlich zu den Acetyl-C=O-Schwingungen noch die Carbonylschwingung der Phenoxazongruppierung auftreten sollte. So zeigen z.B. die IR-Spektren des 3-Amino- und des 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXX und XXXIII) im Bereich um 6 µ mehrere starke Banden.

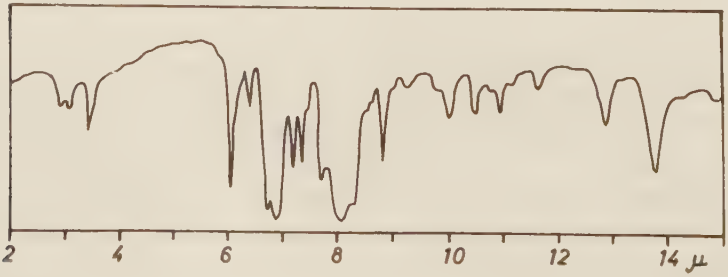



Abb. 17
IR-Spektrum des Kondensationsproduktes XXXIX.

Die UV-Spektren der Verbindung sind in Abb. 18 und 19 wiedergegeben:

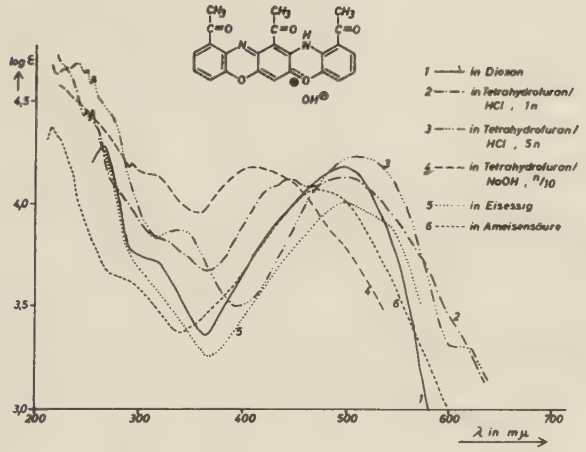



Abb. 18
UV-Spektren des Kondensationsprodukts XXXIX.

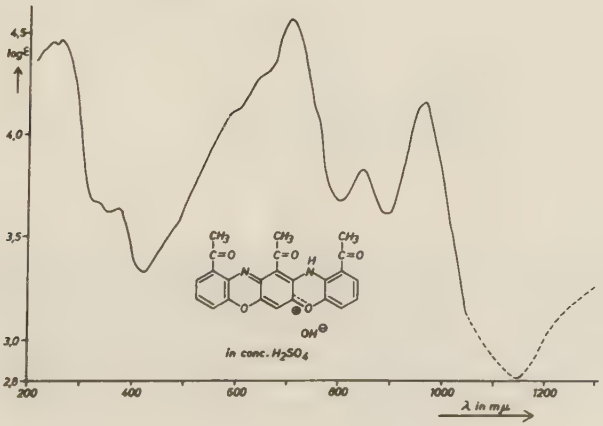
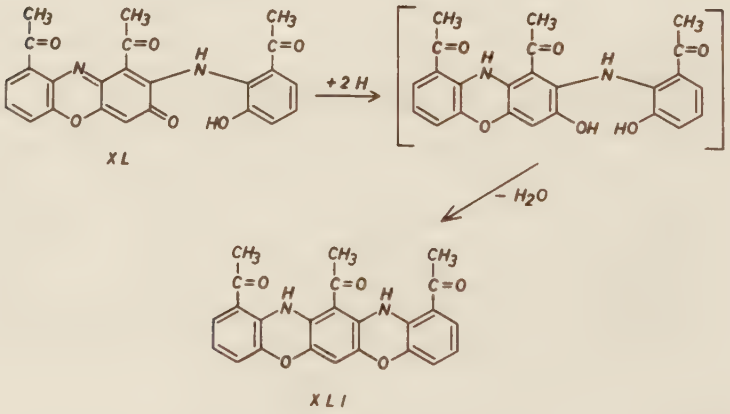



Abb. 19
UV-Spektren des Kondensationsprodukts XXXIX.

Da Verbindung XXXIX für das Problem der Konstitutionsermittlung des Ommin A und im Vergleich zu der für das Ommin A diskutierten Struktur (s.S. 6) interessant und wichtig erschien, wurde trotz der großen, eingangs erwähnten experimentellen Schwierigkeiten sehr viel Arbeit auf das Studium des chemischen Verhaltens dieser Modellsubstanz verwendet. Gleichzeitig sollte damit ein Weg zur Synthese des Ommins A (Formel IV) vorbereitet werden.

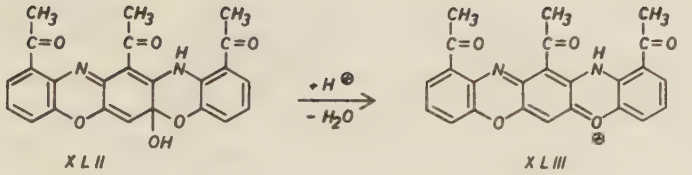
Durch Reduktion und Ringschluß schien ein aussichtsreicher Weg vorgezeichnet, um zum 1,11,13-Triacetyl-12H, 14H-[1,4]Benzoxazino[3,2-b]phenoxazin (XLI) (1,11,13-Triacetyl-12H,14H-5,7_dioxa-12,14-diaza-pentacen) zu gelangen, mit einem dem Ommin A (Formel IV) sauerstoffanalogen chromophoren System. Dieses sollte ein ähnliches Redoxverhalten wie Ommin zeigen (S. 4 und 16).



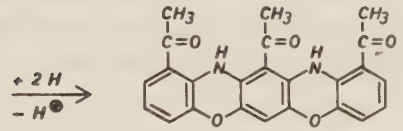

XL

XLI

Sollte jedoch das Kondensationsprodukt als cyclisches Halbacetyl XLII vorliegen, bestand die Möglichkeit, durch Reduktion in saurer Lösung zum gewünschten Benzoxazinophenoxazin XLI zu gelangen:

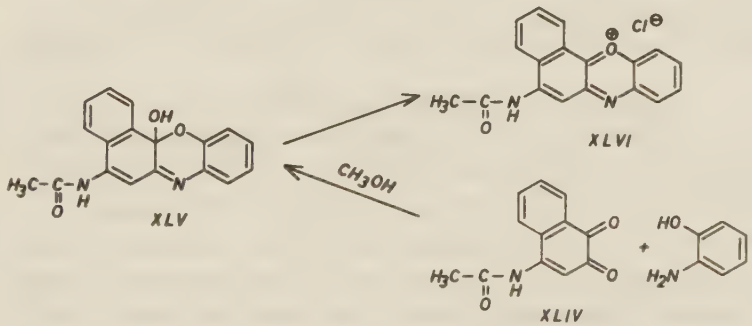


XLII XLIII



XLI

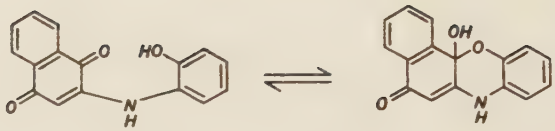
So erhielt K e h r m a n n[28] aus 4-Acetamido-naphtochinon-(1,2) (XLIV) und o-Amino-phenol durch Erhitzen in Methanol eine Base, der er die Konstitution XLV zuschrieb:



XLV XLVI XLIV

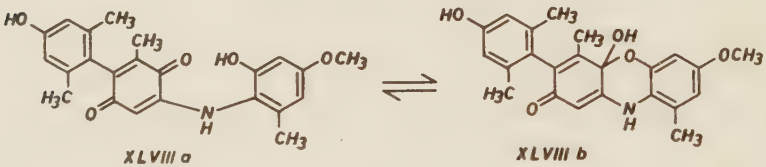
Mit Salzsäure stellte er daraus ein ziegelrotes Oxoniumsalz XLVI her. Beim Erwärmen der wäßrigen Salzlösung schied sich wieder die Base ab.

An 2-(o-Hydroxyanilino)-chinonen wurde gezeigt, daß solche Verbindungen in Lösung in einem tautomeren Gleichgewicht XLVIIa $\rightleftharpoons$ XLVIIb vorliegen[29]:



XLVII a XLVII b

Auch M u s s o und Mitarb.[30] beschreiben bei ihren Arbeiten über Orceinfarbstoffe solche tautomeren Gleichgewichte, wie an folgendem Beispiel gezeigt sei:



XLVIII a XLVIII b

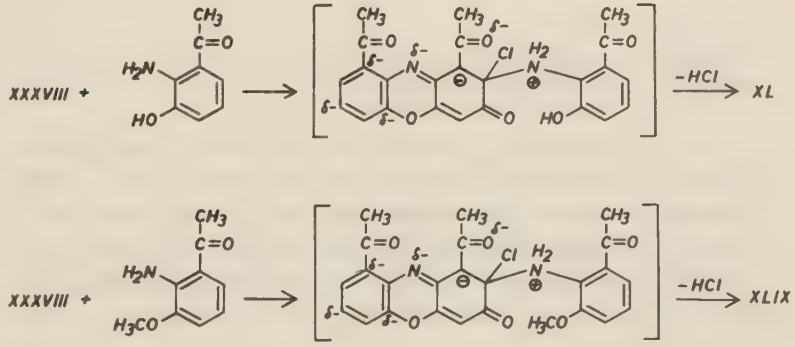
In Analogie dazu ist bei dem Kondensationsprodukt XXXIX das Gleichgewicht XL $\rightleftharpoons$ XLII zu diskutieren und es ist zunächst zwischen diesen beiden Strukturen zu entscheiden.

Das IR-Spektrum der Verbindung XXXIX (s.S. 28) spricht infolge Fehlens von Phenoxazonschwingungen um 6 /u für das Vorliegen der Struktur XLII. Daß Verbindung XXXIX nicht in der Struktur XL vorliegt, wird ferner durch die Nichthydrierbarkeit in neutraler Lösung gestützt. Läge ein Phenoxazonsystem vor, so müßte sich dieses in neutraler Lösung reduzieren lassen. Auch das Vorliegen eines Gleichgewichtes XL $\rightleftharpoons$ XLII scheidet daher aus. Um Strutur XLII weiter zu stützen, wurde die Darstellung des 3-(2'-Acetyl-6'-methoxy)-anilino-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XLIX) angestrebt. Dessen UV-Spektrum sollte mit dem der Verbindung XXXIX verglichen werden.

4. Kondensation des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXXVIII) mit 2-Amino-3-methoxy-acetophenon

Durch Methylierung des 2-Nitro-3-hydroxy-acetophenons mit Dimethylsulfat in Natronlauge entsteht das 2-Nitro-3-methoxy-acetophenon vom Schmp. 139°. Die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Alkohol liefert das 2-Amino-3-methoxy-acetophenon vom Schmp. 55°.

Kondensiert man 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXVIII) und 2-Amino-3-methoxy-acetophenon unter gleichen Bedingungen wie bei XXXIX (s.S. 27) beschrieben, so erhält man auch nach 12 Stunden die Ausgangsmaterialien nahezu quantitativ wieder. Besäße Verbindung XXXIX die Struktur XL,




so müßte sich auch das 3-(2'-Acetyl-6'-methoxy)-anilino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XLIX) unter gleichen Bedingungen darstellen lassen. Wie sich am Kalottenmodell zeigen läßt, stellt die Methoxygruppe keine sterische Behinderung dar. Das 3-(2'-Acetyl-6'-methoxy)-anilino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XLIX) läßt sich jedoch durch Kondensation der Komponenten unter Zusatz von wasserfreiem Natriumacetat in o-Dichlorbenzol darstellen. Das UV-Spektrum des Kondensationsproduktes zeigt ein Maximum bei 516 m$\mu$, liegt also länger als das Maximum der Verbindung XXXIX.

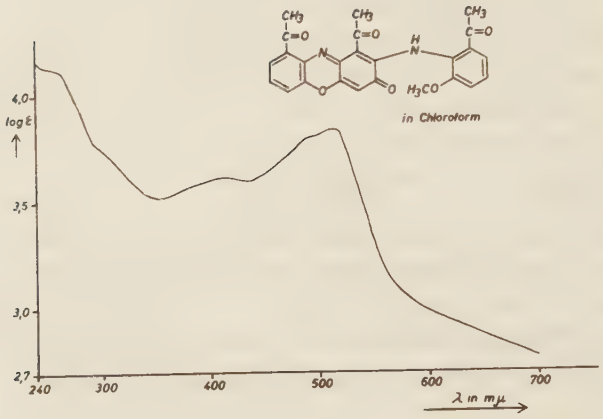



Abb. 20
UV-Spektrum des 3-(2'-Acetyl-6'-methoxy)-anilino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XLIX).

Dieser grundlegende Unterschied der Reaktionsfähigkeit des 2-Amino-3-hydroxy-acetophenons und des 2-Amino-3-methoxy-acetophenons deutet daraufhin, daß das phenolische Hydroxyl des 2-Amino-3-hydroxy-acetophenons für die Bildung der Verbindung XXXIX erforderlich und an der Reaktion maßgebend beteiligt ist. Dies steht in voller Übereinstimmung mit Struktur XLII.

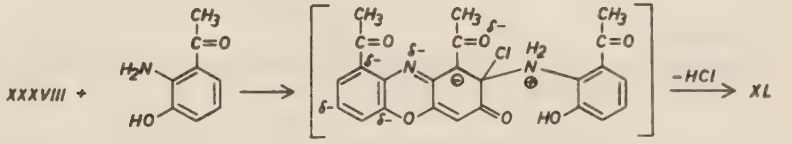
Um die Struktur der Verbindung XXXIX weiter zu stützen, wurden Versuche zur Darstellung eines analysenreinen Oxoniumchlorids, -sulfats oder Perchlorats unternommen, die fehlschlugen. Die durch Fällungen mit HCl, $H_2SO_4$ und $HClO_4$ erhaltenen Salze waren instabil.

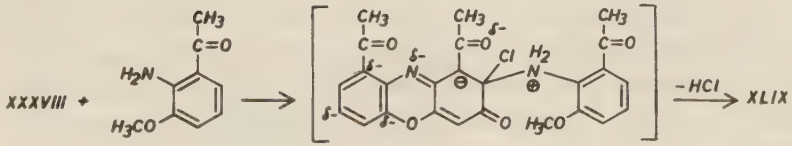
Die Struktur der Verbindungen XXXIX konnte jedoch durch Darstellung eines Äthylacetals gesichert werden.

4. Kondensation des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXXVIII) mit 2-Amino-3-methoxy-acetophenon

Durch Methylierung des 2-Nitro-3-hydroxy-acetophenons mit Dimethylsulfat in Natronlauge entsteht das 2-Nitro-3-methoxy-acetophenon vom Schmp. 139°. Die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Alkohol liefert das 2-Amino-3-methoxy-acetophenon vom Schmp. 55°.

Kondensiert man 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXVIII) und 2-Amino-3-methoxy-acetophenon unter gleichen Bedingungen wie bei XXXIX (s.S. 27) beschrieben, so erhält man auch nach 12 Stunden die Ausgangsmaterialien nahezu quantitativ wieder. Besäße Verbindung XXXIX die Struktur XL,




so müßte sich auch das 3-(2'-Acetyl-6'-methoxy)-anilino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XLIX) unter gleichen Bedingungen darstellen lassen. Wie sich am Kalottenmodell zeigen läßt, stellt die Methoxygruppe keine sterische Behinderung dar. Das 3-(2'-Acetyl-6'-methoxy)-anilino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XLIX) läßt sich jedoch durch Kondensation der Komponenten unter Zusatz von wasserfreiem Natriumacetat in o-Dichlorbenzol darstellen. Das UV-Spektrum des Kondensationsproduktes zeigt ein Maximum bei 516 mμ, liegt also länger als das Maximum der Verbindung XXXIX.

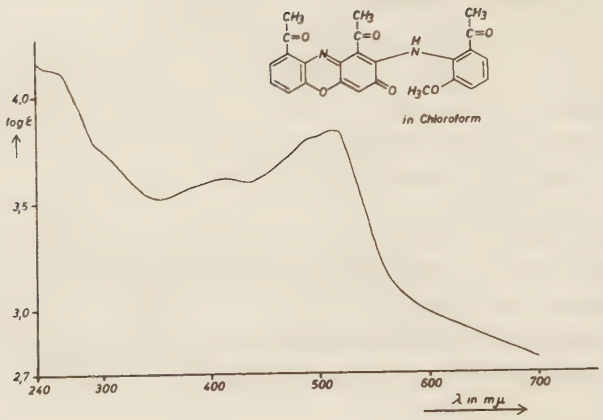



Abb. 20
UV-Spektrum des 3-(2'-Acetyl-6'-methoxy)-anilino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XLIX).

Dieser grundlegende Unterschied der Reaktionsfähigkeit des 2-Amino-3-hydroxy-acetophenons und des 2-Amino-3-methoxy-acetophenons deutet daraufhin, daß das phenolische Hydroxyl des 2-Amino-3-hydroxy-acetophenons für die Bildung der Verbindung XXXIX erforderlich und an der Reaktion maßgebend beteiligt ist. Dies steht in voller Übereinstimmung mit Struktur XLII.

Um die Struktur der Verbindung XXXIX weiter zu stützen, wurden Versuche zur Darstellung eines analysenreinen Oxoniumchlorids, -sulfats oder Perchlorats unternommen, die fehlschlugen. Die durch Fällungen mit HCl, $H_2SO_4$ und $HClO_4$ erhaltenen Salze waren instabil.

Die Struktur der Verbindungen XXXIX konnte jedoch durch Darstellung eines Äthylacetals gesichert werden.

5. 1,11,13-Triacetyl-14H-5,7-dioxa-5a-äthoxy-12,14-diaza-pentazen (L)

Bei der Einwirkung von abs. Äthanol/HCl auf Verbindung XXXIX erhält man ein gelbrotes Rohprodukt, dessen Auftrennung durch Chromatographie an saurem Aluminiumoxyd gelang. Man erhält neben Ausgangsmaterial in 23 % Ausbeute eine in orangegelben Nädelchen kristallisierende Verbindung vom Schmp. 280°, deren Analyse auf die Konstitution eines Äthylacetals hinweist:

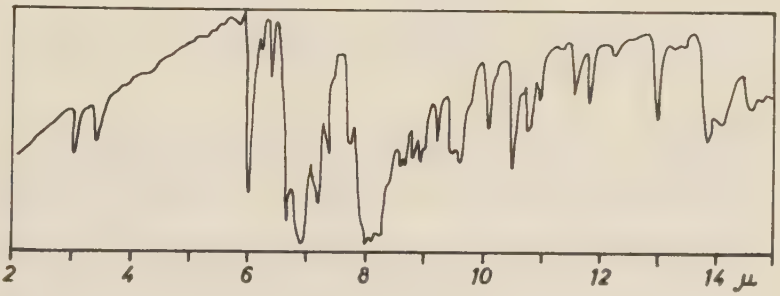
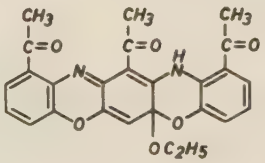



Abb. 21
IR-Spektrum des 1,11,13-Triacetyl-14H-5,7-dioxa-5a-äthoxy-12,14-diaza-pentacens (L).




L

Das IR-Spektrum des Acetals L ist in Abb. 21 wiedergegeben. Es zeigt bei 6,04 μ die C=O-Valenzschwingungsbande der Acetylgruppen und ist im Charakter dem Spektrum der Verbindung XXXIX (vgl. Abb. 17) weitgehend ähnlich. Bei 3,06 μ findet sich eine scharfe NH-Valenzschwingungsbande, bei 3,42 μ die CH-Valenzabsorption. In dem breiten Bandenkomplex von 7,9 - 8,3 μ sind die C-O-Valenzschwingungsbanden der Ringsauerstoffbrücken enthalten. In dem

Bereich von 8,5 - 9,6 µ treten gegenüber Verbindung XXXIX 4 neue Banden auf, Sie sind den -C-O-Valenzschwingungen der Acetalgruppierung zuzuschreiben.

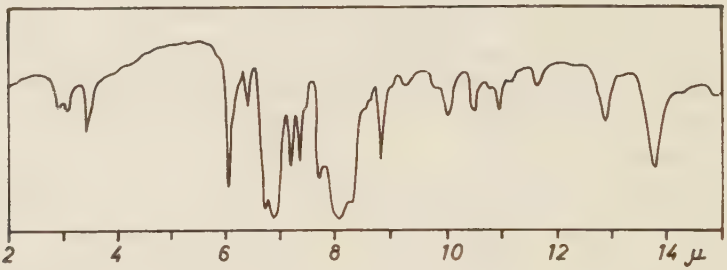



Abb. 22

IR-Spektrum des 1,11,13-Triacetyl-14H[1,4]benzoxazino [3,2-b]phenazoxanium-hydroxyds in KBr; IR-Spektrum des Produktes aus der sauren Spaltung des Acetals L in KBr.

Das Acetal ist gegen Hydrolyse außerordentlich empfindlich und deshalb bereitete die Isolierung große Schwierigkeiten. Durch schwaches Erwärmen der angesäuerten Lösung erfolgt sehr rasche Spaltung und das aus dem Reaktionsgemisch isolierte Produkt erwies sich im IR-Spektrum als identisch mit der Ausgangsbase.

## 6. Struktur und Mesomerie der Verbindung XXXIX

In Abb. 23 (s.S. 37) sind die UV-Spektren des 5a-Äthoxy-1,11,13-triacetyl-14H-5,7-dioxa-12,14-diaza-pentacens L wiedergegeben. Das Hauptmaximum in neutraler Lösung liegt bei 460 mµ, in 5nHCl liegt es bei 512 mµ. Besäße die bei der Kondensation von 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon in neutraler Lösung entstandene Verbindung die halbacetalische Struktur XLII, so müßte ihr Hauptmaximum bei der gleichen Wellenlänge liegen wie das des daraus erhaltenen Acetals, bei 460 mµ. Die Verbindung (XXXIX) hat jedoch ihr Maximum bei 500 mµ wie das 1,6,8-Triacetyl-triphendioxazin (XXXVII).

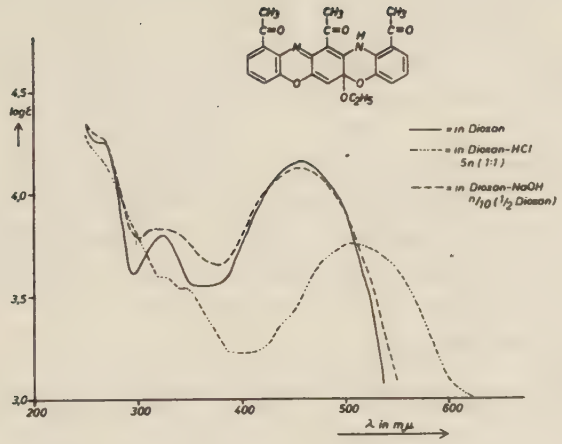
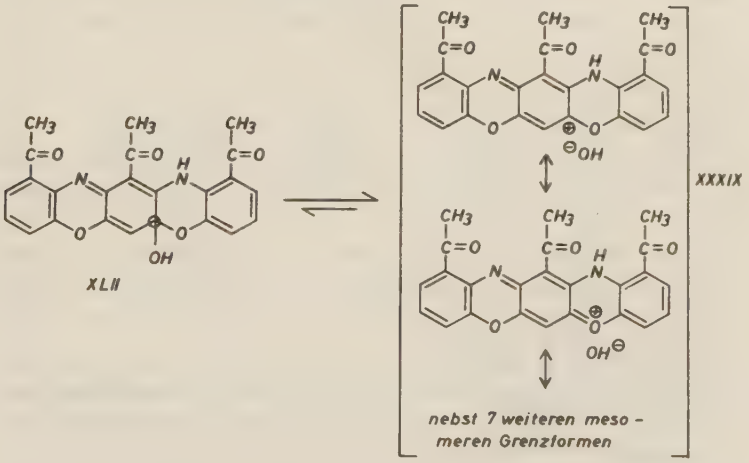



Abb. 23

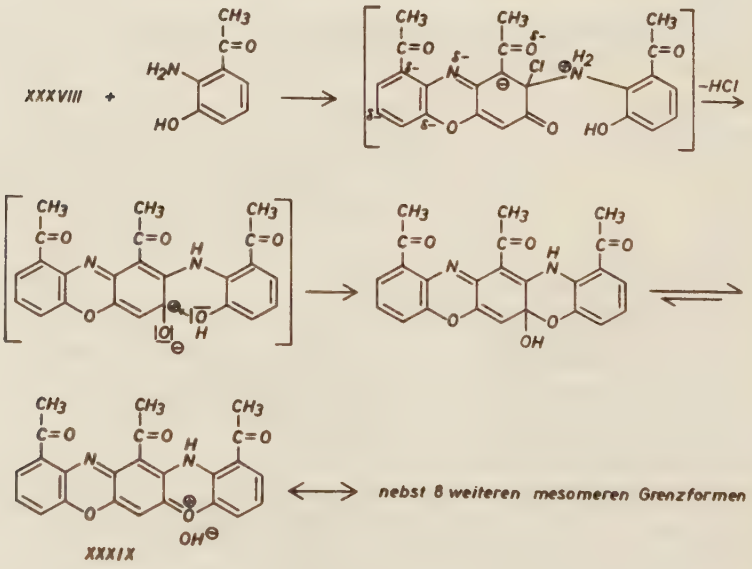
UV-Spektrum des 5a-Äthoxy-1,11,13-triacetyl-14H-[1,4]benzoxazino[3,2-b]phenoxazin (L).




Dieser UV-spektroskopische Befund kann so gedeutet werden, daß das halbacetalische $sp^3$-Zentrum der Struktur XLII durch Ablösung der OH-Gruppe in ein $sp^2$-Zentrum übergegangen, und das entstandene Carboniumion mesomeriestabili-

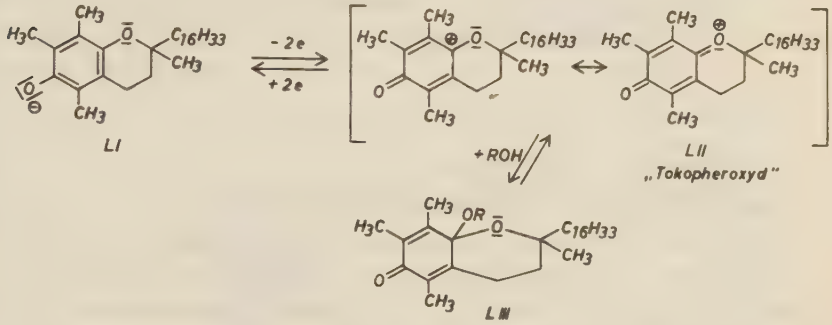
siert ist. Diese Mesomerie bewirkt die bathochrome Verschiebung des Maximums nach 500 mμ. Die analogen chromophoren Systeme der Verbindung XXXIX und des 1,6,8-Triacetyl-triphen-dioxazins (XXXVII) bedingen die gleiche Lage des Hauptmaximums bei 500 mμ. Die Mesomeriestabilisierung und große Bildungstendenz der Verbindung XXXIX erklärt die große Empfindlichkeit des Acetals und die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit des 2-Amino-3-hydroxy-acetophenons und des 2-Amino-3-methoxy-acetophenons. Im Falle des 2-Amino-3-methoxy-acetophenons ist die Bildung des mesomeriestabilisierten chromophoren Systems der Verbindung XXXIX nicht möglich.

Folgender Mechanismus, der zur Verbindung XXXIX führt, ist denkbar:



XII. Versuche zur Reduktion der Verbindung XXXIX

C. M a r t i u s und H. E i l i n g s f e l d[31] untersuchten am $\alpha$-Tokopherol das Redoxverhalten eines p-Chinonacetals:




Bei der Oxydation des $\alpha$-Tokopherols mit $FeCl_3$ in Äthanol erhält man das "Tokopheroxyd". S m i t h, S p i l l a n e und K o l t h o f f[32] haben die bivalente reversible Oxydation des $\alpha$-Tokopherols an der Quecksilbertropfelektrode vermessen. Die oxydierte Form zum Tokopherol ist das Tokopherkation. Die große Stabilität des Tokopher-kations bedingt die Empfindlichkeit des Tokopheracetals LIII.

Analoge Verhältnisse können beim Triacetyl-benzoxazinophenazoxonium-hydroxyd XXXIX angenommen werden. Durch Aufnahme von 2 Elektronen und einem Proton müßte Verbindung XXXIX in das 1,11,13-Triacetyl-12H,14H-[1,4]benzoxazino [3,2-b]phenoxazin LIV übergehen. Da diese Verbindung zu der dem Ommin A (Formel IV) zugeschriebenen Struktur (s.S. 6) interessant und wichtig erschien, wurde die Reduktion ausführlich bearbeitet. Trotz Anwendung verschiedener Reduktionsmittel schlugen jedoch alle Versuche, das gewünschte Reduktionsprodukt, das Triacetyl-benzoxazinophenoxazin LIV zu isolieren, fehl. Wahrscheinlich ist Verbindung LIV in saurer Lösung gegenüber Luftsauerstoff instabil nach folgendem Gleichgewicht:

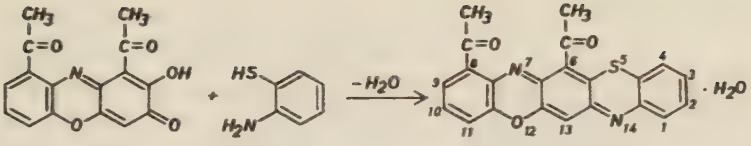
XXXIX XLI

XIII. Kondensation mit o-Amino-thiophenol

Da das chromophore System des Ommins A (vgl. S. 6) das 5- bzw. 7-Schwefelanaloge von XXIXa ist, wurde die Kondensation von 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII) und 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXVIII) mit o-Amino-thiophenol untersucht.

1. Darstellung des 6,8-Diacetyl-5-thio-triphendioxazins (LIV)

Die Kondensation von XXXIII mit einem Überschuß an o-Aminothiophenol in siedendem Eisessig liefert ein Reaktionsgemisch, aus dem ein amorphes, violettes, in neutralen organischen Lösungsmitteln äußerst schwer lösliches Pulver isoliert werden kann. Das Rohprodukt wird in Chlorbenzol gelöst und durch Verteilungschromatographie an Kieselgel Merck und Hyflosupercel[27] gereinigt. Die Elementaranalyse des in 66 % Ausbeute erhaltenen Farbstoffes steht mit der Bruttoformel $C_{22}H_{16}N_2O_4S$ in Einklang. Der Verbindung wird die Struktur eines 6,8-Diacetyl-5-thio-triphendioxazins (LIV) zugeschrieben. Sie ist aus je ein Mol der Reaktionspartner unter Abspaltung zweier Mole Wasser entstanden, wobei 1 Mol als Kristallwasser so fest gebunden bleibt, daß es durch Erhitzen im HV auf 140° ohne Zersetzung nicht entfernt werden kann.



XXXIII LIV

In Abb. 26 ist das IR-Spektrum der Verbindung LIV wiedergegeben, die Abb. 27 - 29 zeigen die UV-Spektren in oxydierter und reduzierter Form.

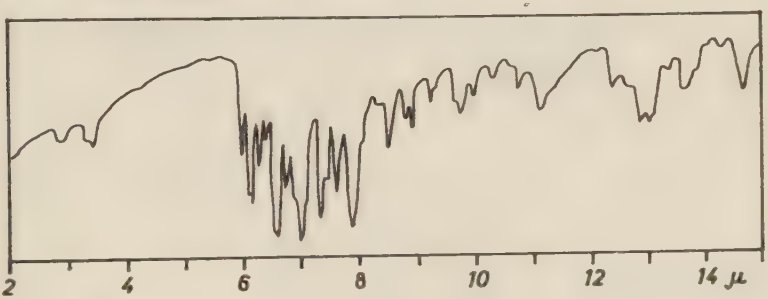
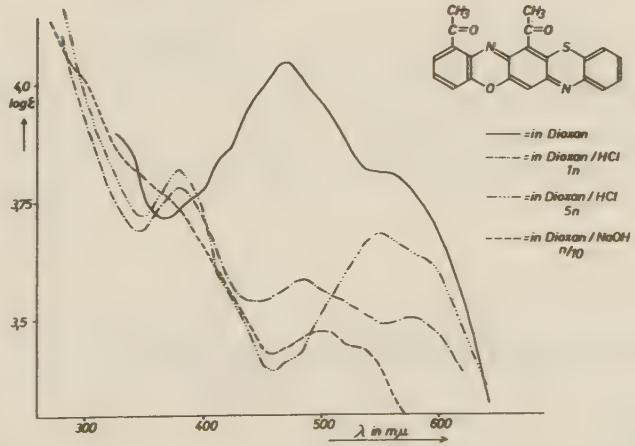



Abb. 26
IR-Spektrum des 6,8-Diacetyl-5-thio-triphendioxazins (LIV) in KBr.



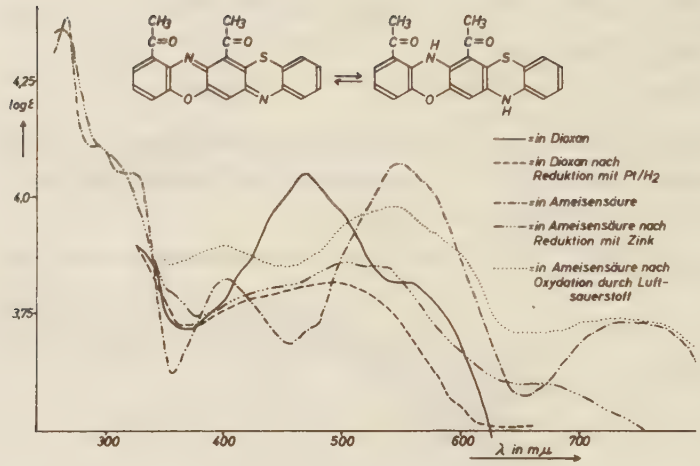



Abb. 27 und 28

UV-Spektren des 6,8-Diacetyl-5-thio-triphendioxazins (LIV).

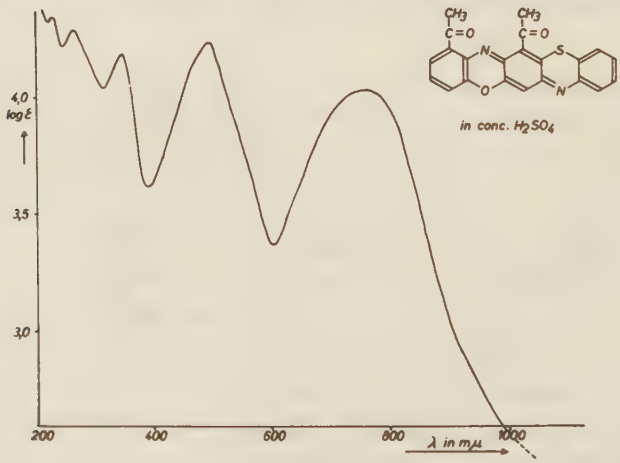



Abb. 29

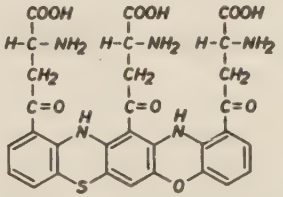
UV-Spektrum des 6,8-Diacetyl-5-thio-triphendioxazins (LIX) in konz. Schwefelsäure.

2. Kondensation des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXXVIII) mit o-Amino_thiophenol

Die Kondensationen des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) mit o-Amino-thiophenol lieferten unübersichtliche Reaktionsgemische. Durch chromatographische Aufarbeitung (s.S. 73) konnte die violette Hauptkomponente als in roten Nadeln kristallisierende Verbindung $C_{27}H_{25}N_2S$ vom Schmp. 202° isoliert werden. Die Struktur der Verbindung konnte bisher nicht eindeutig zugeordnet werden (s. S. 73).

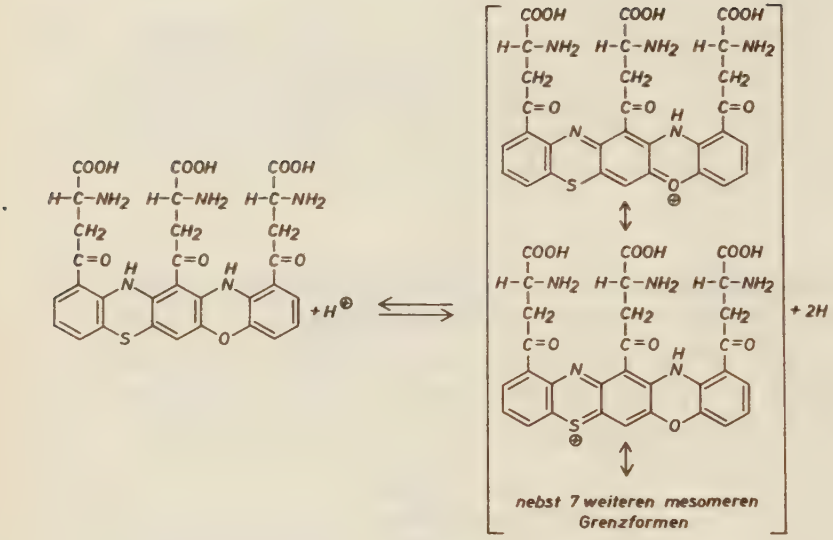
Was kann aus den Ergebnissen der Modellversuche über die Konstitution des Ommins A ausgesagt werden ?

Dem Ommin A wurde auf Grund der Ergebnisse seines sauren Abbaus (s.S. 4 und 6) die Struktur IV mit drei Kynureninseitenketten zugeschrieben:

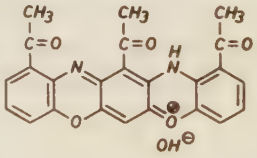



IV

Ommin A läßt sich in saurer Lösung mit $H_2O_2$ oder $NaNO_2$ zu einer gelben Stufe oxydieren, die ein UV-Spektrum mit Inflexion bei 355 mμ zeigt (s.S. 5). Die anschließende Reduktion mit $SO_2$ oder $SnCl_2$ liefert wieder das Ommin A mit Absorption bei 512 mμ[33]. Dieses Redoxverhalten wurde wie folgt gedeutet:

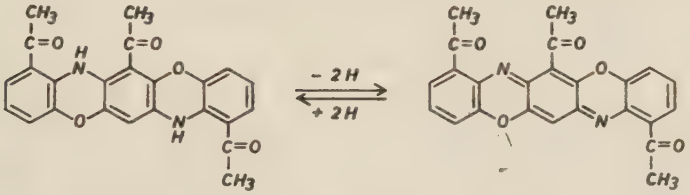



Das UV-Spektrum des Triacetyl-benzoxazino-phenoxazoniumhydroxyds (XXXIX) (s.S. 29 ), dessen chromophores System dem des oxydierten Ommins A entsprechen sollte, zeigt jedoch in neutraler Lösung und in 1 N HCl ein Maximum bei 500 m/u, das in 5 N HCl nach 510 m/u verschoben wird.




Es ist unwahrscheinlich, daß die Einführung eines Schwefels in 5- oder 7-Stellung des Chromophoren Systems dessen Absorptionseigenschaften wesentlich ändert. Das Redoxverhalten des Ommins A entspricht somit nicht dem der Modellverbindung XXXIX.

Die im Verlauf der Arbeit synthetisierten Triphendioxazine zeigen, daß auch ein 7,14-Dihydro-triphendioxazinsystem




für das Ommin auszuschließen ist. Ein solches chromophores System geht bei Einwirkung von Oxydationsmitteln leicht in das Triphendioxazinsystem über. Das UV-Spektrum des 1,6,8-Triacetyltriphendioxazins (XXXVII), das mit dem des oxydierten Ommins A zu vergleichen wäre, zeigt ein Hauptmaximum bei 505 mμ, nach Reduktion ein solches bei 385 mμ. Das Triphendioxazin-Dihydro-triphendioxazin-System zeigt also gerade das entgegengesetzte Redoxverhalten, wie das System oxydiertes Ommin A - Ommin A.

Es muß somit weiteren Experimenten vorbehalten bleiben, das chromophore System des Ommins A zu ermitteln.

## Zusammenfassung

Auf Grund der Deutung seines sauren Abbaus (s.S. 6) wurde dem Ommin A, das aus den Augen des Tintenfisches Sepia officinalis durch Extraktion erhalten wird, die Struktur IV (S. 6) zugeschrieben.

In der vorliegenden Arbeit werden Methoden zur Überwindung der großen experimentellen Schwierigkeiten, die der synthetischen Bearbeitung des Problems entgegenstehen, ausgearbeitet, erstmals Modellverbindungen dargestellt und ihre Eigenschaften mit dem Naturstoff verglichen. So werden die Kondensationen von 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon als Modellreaktionen untersucht. Es wird die Darstellung des 6,8-Diacetyltriphendioxazins (XXXIV) und des 1,6,8-Triacetyl-triphendioxazins (XXXVII) beschrieben.und deren Redoxverhalten UV-spektrophotometrisch untersucht. Die Struktur der Verbindung XXXIV wird durch reduzierende Acetylierung mit Keten zum 6,8,14-Triacetyl-7,14-dihydro-triphendioxazin (XXXVI) sichergestellt. An Modellverbindungen wird gezeigt, daß der Stickstoff des Phenoxazingerüstes bei der reduzierenden Acetylierung nicht substituiert wird, wenn die beiden o-Stellungen durch Acetylgruppen besetzt sind.

Bei der Kondensation des 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXXIII) mit o-Amino-thiophenol entsteht das 6,8-Diacetyl-5-thio-triphendioxazin (LIV). 5-Thiotriphendioxazine sind in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Durch Umsetzung des 2-Hydroxy-3-amino-4,5-diacetyl-phenoxazins (XXXI) mit Oxalessigester wird das 2-Keto-3-carbäthoxymethyl-5,7-diacetyl-1,4,2-oxazino[6,5-b]phenoxazin (XXXII) synthetisiert. 1,4-Oxazino-(2)-[6,5-b]phenoxazine sind bisher nicht beschrieben.

Die Chlorierung des 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXXIII) mit Thionylchlorid führt zu 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXVIII). Durch Kondensation des

Chlorphenoxazons mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon in neutralem Medium wird das 1,11,13-Triacetyl-14H[1,4]benzoxazino[3,2-b]phenazoxonium-hydroxyd (1,11,13-Triacetyl-14H-5,7-dioxa-12,14-diaza-pentacenium-5-hydroxyd) (XXXIX) synthetisiert, und seine Struktur eingehend diskutiert. Für Verbindung XXXIX wird die Konstitution des 3-(2'-Acetyl-6'-hydroxy-anilino-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) ausgeschlossen und die Struktur der Verbindung XXXIX durch Darstellung des Acetals, des 5a-Äthoxy-1,11,13-triacetyl-14H-[1,4]benzoxazino-[3,2-b]phenoxazins (5a-Äthoxy-1,11,13-triacetyl-14H-5,7-dioxa-12,14-diaza-pentacens) gesichert. Die Reduktion des 14H[1,4]Benzoxazino-[3,2-b]-phenazoxonium-hydroxyds XXXIX, die im Vergleich zu der dem Ommin A zugeschriebenen Struktur (s.S. 6) interessant und wichtig erscheint, wird ausführlich bearbeitet. Trotz Anwendung verschiedener Reduktionsmittel schlugen alle Versuche, das 1,11,13-Triacetyl-12H,14H[1,4]benzoxazino-[3,2-b]phenoxazin XLI zu isolieren, fehl. Mit XXXIX wurde ein Vertreter eines neuen, bisher nicht beschriebenen heterocyclischen Systems synthetisiert. XXXIX enthält die Acylseitenketten und Ringstickstoffatome in der gleichen Weise angeordnet wie in der dem Naturstoff, dem Ommin A, bisher zugeschriebenen Formel (s.S. 6).

Das Redoxverhalten des Ommins kann mit dem Verhalten der Modellverbindung und daher mit der Formulierung IV $\rightleftharpoons$ LV nicht in Einklang gebracht werden (s.a.S. 44).

## Experimenteller Teil

Die Analysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien von A. Bernhardt, Mülheim/Ruhr, und Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach/Ofr., ausgeführt.

### Darstellung von 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXX)

5 g (27 mMol) 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon-hydrochlorid werden in 2,5 l Wasser unter tropfenweiser Zugabe der nötigen Menge konz. Salzsäure gelöst. Mittels des $p_H$-Meters wird die Lösung unter Zusatz von Bicarbonat auf $p_H$ 7,1 gebracht und innerhalb von 30 Min. 17,4 g (53 mMol) Kaliumferricyanid in 200 ccm Wasser zugetropft. Nach einer Stunde wird der ausgefallene orangerote Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 2,86 g (72,4 % d.Th.) orangegefärbtes 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) vom F. 251°.
$R_f$-Wert (CP)[34]: 0,90 gelb mit gelboranger Fluoreszenz im UV-Licht.

### 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII)

2,5 g (8,4 mMol) 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXX) werden in einer Mischung von 83 ccm konz. Salzsäure und 350 ccm Methanol unter ständigem Umschwenken insgesamt 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung des orangefarbenen 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) färbt sich blutrot und nach 2 - 3 Minuten beginnt sich ein feiner dunkelroter Niederschlag abzuscheiden. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser und Äther gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute an 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII) beträgt 2,3 g (91 % d.Th.). Der papierchromatographisch einheitliche Farbstoff zersetzt sich unter Dunkelfärbung bei 288°.

Katalytische Hydrierung des 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXX) und Kondensation mit Oxalessigester

500 mg (1,69 mMol) des Amino-phenoxazons XXX werden in 130 ccm Äthanol suspendiert und bei 20° über Raney-Nickel hydriert. Der Farbstoff geht mit roter Farbe in Lösung. Die Wasserstoffaufnahme beträgt 1,59 mMol (94 % d.Th.).

Die tiefrote Lösung des 2-Hydroxy-3-amino-4,5-diacetyl-phenoxazins (XXXI) wird unter Wasserstoff in eine Vorlage filtriert, in der ca. 1 g Oxalessigester vorgelegt sind. Nun wird die Hauptmenge des Äthanols auf dem Wasserbad abdestilliert. Dabei fällt ein roter Niederschlag aus. Das Reaktionsgemisch wird auf Zimmertemperatur abgekühlt. Nach einigen Stunden werden die aus der gelbroten Lösung auskristallisierten roten Nadeln abgesaugt und mit Äthanol und Äther gewaschen. Die Ausbeute beträgt 430 mg (61 % d.Th.).an papierchromatographisch einheitlichem 2-Keto-3-carbäthoxymethyl-5,7-diacetyl-1,4,2-oxazino[6,5-b]phenoxazin (XXXII). Nach Umkristallisieren aus Benzol Schmp. 221 - 222°. Zur Analyse wird die Substanz im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{22}H_{18}N_2O_7$ (422,4) Ber. C 62,55 H 4,29 N 6,63
Gef. C 62,95 H 4,59 N 6,15

UV-Spektrum (Äthanol) s.S. 13, Abb. 5.
$\lambda_{max}$ = 242 mμ (log ε = 4,39)
= 300 mμ (log ε = 4,05)
= 478 mμ (log ε = 4,16)

6,8-Diacetyl-triphendioxazin (XXXIV)

600 mg (2,02 mMol) 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 240 mg (2,2 mMol) o-Amino-phenol werden fein zerrieben in 200 ccm Eisessig 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt, bis kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Das gelbrote Reaktionsgemisch wird abgekühlt und der Eisessig bei 60° unter Stickstoff vollständig abdestilliert. Der Rückstand wird mit Methanol ausgezogen, bis das Filtrat nahezu farblos abläuft und dann getrocknet. Das rotviolette Produkt

schmilzt nicht bis 300°. Die Ausbeute beträgt 430 mg (58 %). Das Produkt ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln nahezu unlöslich und konnte nicht umkristallisiert werden.

$R_f$-Werte (CP)[34]: 0,77 (hellrot mit orangegefärbter Fluoreszenz im UV), daneben ein gelber Fleck bei 0,69 und ein violetter bei 0,92.

(CW)[35]: 0,86 (hellrot mit orangegefärbter Fluoreszenz im UV), daneben ein gelber Fleck bei 0,60 und ein violetter bei 0,96.

Die Reinigung des 6,8-Diacetyl-triphendioxazins (XXXIV) bereitete infolge der geringen Löslichkeit in neutralen Lösungsmitteln und infolge der leichten Zersetzlichkeit beim Erwärmen in sauren und basischen Lösungsmitteln große Schwierigkeiten. Zahllose Versuche zur Reinigung wurden unternommen. Eine Chromatographie gelang wegen mangelnder Trennung der Banden und wegen zu starker Adsorption nicht. Schließlich wurde das Gemisch der Fraktionierten Extraktion unterworfen.

Extraktion des Rohfarbstoffes mit Chlorbenzol

200 mg Rohprodukt XXXIV werden in 50 ccm destilliertem Chlorbanzol im Soxhlet unter Stickstoff unter vermindertem Druck bei einer Badtemperatur von 90° fraktioniert extrahiert, bis kein Farbstoff mehr in Lösung geht. Papierchromatographisch wird in den ersten Fraktionen der größte Teil der Verunreinigungen festgestellt. Die folgenden Fraktionen engt man unter Stickstoff ein. Der ausgefallene violette Niederschlag wird abgesaugt, durch Waschen mit Benzol von Chlorbenzol befreit und getrocknet. Das Produkt war nun bedeutend reiner als die bisherigen Präparate.

UV-Spektrum in N-Dimethyl-formamid:

$\lambda_{max}$ = 265 mμ ($\log \varepsilon$ = 4,40)
= 320 mμ ($\log \varepsilon$ = 3,60)
= 482 mμ ($\log \varepsilon$ = 4,53)
= 515 mμ ($\log \varepsilon$ = 4,62)

Versuche zur reduzierenden Acetylierung

a) Mit Zinkstaub und Acetanhydrid

In eine Lösung von 370 mg (1 mMol) Verbindung XXXIV in 60 ccm Eisessig-Acetanhydrid (1:1) wurden unter Rühren in kleinen Anteilen 195 mg (3 mMol) Zinkstaub eingetragen, bei Zimmertemperatur 60 Min. gerührt und 15 Min. auf 40° erwärmt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte ein rotbraunes Produkt, das sich im Papierchromatogramm (Systeme CP[34] und CW[35]) als sehr uneinheitlich erwies und nicht weiter untersucht wurde.

b) Mit Zinkstaub, Acetanhydrid und Pyridin

In eine Suspension von 10 mg (0,27 mMol) Verbindung XXXIV in 80 ccm Acetanhydrid und 20 ccm Pyridin wurden unter Rühren in kleinen Anteilen 50 mg Zinkstaub eingetragen, 10 Min. bei Zimmertemperatur gerührt und dann langsam auf 90° erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte ein dunkelgelbes Öl, das papierchromatographisch in den Systemen CLW und BPW[36] untersucht wurde. Es enthielt mehrere Produkte und wurde deshalb nicht näher untersucht.

c) Mit Zinkstaub, Acetanhydrid und Natriumacetat

In eine Suspension von 10 mg (0,27 mMol) Verbindung XXXIV in 80 ccm Acetanhydrid wurden 100 mg wasserfreies Natriumacetat und unter Rühren bei Zimmertemperatur innerhalb von 15 Min. 100 mg Zinkstaub in kleinen Anteilen eingetragen. Anschließend wurde 5 Min. auf 70° erhitzt. Die papierchromatographische Untersuchung in den Systemen CLW und BPW ergab weitgehende Zersetzung und kein einheitliches Produkt.

d) Reduzierende Acetylierung mit $SnCl_2$

In eine Suspension von 100 mg Produkt XXXIV in 80 ccm Acetanhydrid wurden unter Rühren innerhalb von 15 Min. 1 g $SnCl_2$ eingetragen. Es wurden 6ccm Pyridin zugegeben, 1 Stunde bei 40° gerührt und 12 Stunden bei Zimmertemperatur belassen. Nach der Aufarbeitung wurden papierchromatographisch große Mengen Ausgangsmaterial festgestellt.

Hydrierende Acetylierung des 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXXIII)

100 mg (0,34 mMol) 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII) werden in 50 ccm Acetanhydrid über Raney-Nickel hydriert. Die Wasserstoffaufnahme beträgt 0,32 mMol, entsprechend 95 % der für ein Mol $H_2$ berechneten Menge. Unter Wasserstoff wird in eine Vorlage filtriert, die 20 ccm

Pyridin enthält. Die Lösung wird unter Stickstoff 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Die Ausbeute an 2,3-Diacetoxy-4,5-diacetyl-phenoxazin (XXXV) beträgt 95 mg (74 % d.Th.). Die Verbindung zersetzt sich nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Benzol scharf bei 212°.

Beim Einengen der Mutterlauge konnten weitere 10 mg an weniger reinem Farbstoff XXXV gewonnen werden.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 60° im HV bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$C_{20}H_{27}NO_7$ (383,4) Ber. C 62,66 H 4,47 N 3,65
Gef. C 62,85 H 4,60 N 3,96

IR-Spektrum: s.S. 17, Abb. 8.

UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda_{max}$ = 218 mμ (log ε = 4,72)
= 248 mμ (log ε = 4,34)
= 320 mμ (log ε = 2,98)
= 440 mμ (log ε = 4,08)

Versuch zur Acetylierung des 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) (XXXIII) mit Keten

30 mg Verbindung XXXIII wurden in 30 ccm 50-proz. Essigsäure suspendiert und unter Zusatz eines Tropfens konz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur 5 Stunden ein starker Ketenstrom eingeleitet. Das Ausgangsmaterial wurde quantitativ zurückerhalten.

Hydrierende Acetylierung des 6,8-Diacetyl-triphendioxazins (XXXIV) mit Keten

170 mg (0,46 mMol) Verbindung XXXIV werden durch Extraktion in 100 ccm Chlorbenzol gelöst und über Raney-Nickel hydriert. Die Wasserstoffaufnahme beträgt 0,41 mMol, entsprechend 89 % der für ein Mol $H_2$ berechneten Menge. Die tiefrote Lösung wird unter Wasserstoff filtriert und in die Lösung während 30 Min. Keten eingeleitet. Die Aufarbeitung

des Reaktionsgemisches lieferte 131 mg (64 % d.Th.) des 6,8,14-Triacetyl-7,14-dihydro-triphendioxazins (XXXVI) vom Schmp. 248° in orangefarbenen Nadeln.

Zur Analyse wird aus Benzol umkristallisiert und bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Beim Trocknen bei höherer Temperatur zersetzte sich die Verbindung.

$(C_{24}H_{18}N_2O_5)_2 \cdot C_6H_6$ (906,9) Ber. C 71,51 H 4,66 N 6,17
Gef. C 71,93 H 4,83 N 6,29

IR-Spektrum: s.S. 18, Abb. 10.

UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda_{max}$ = 222 mμ (log ε = 4,72)
= 455 mμ (log ε = 4,08)

$R_f$-Werte: (BPW[36]) $R_f$ = 0,33 (gelbgrüne Fluoreszenz)
(CLW[36]) $R_f$ = 0,68 " "
(CP[34]) $R_f$ = 0,73 " "

1,6,8-Triacetyl-triphendioxazin (XXXVII)

500 mg (1,69 mMol) 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII) und 475 mg (2,54 mMol) 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon-hydrochlorid werden einem Gemisch von 150 ccm Chlorbenzol und 70 ccm Eisessig 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 70° unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Das rotviolette Produkt wird mit Benzol gewaschen, bis das Filtrat nahezu farblos abläuft. Man erhält 602 mg (83 % d.Th.) Rohprodukt. 245 mg davon werden mit 200 ccm Chlorbenzol extrahiert, und durch Verteilungschromatographie an $CaSO_4$ gereinigt.

Auch die Reinigung dieser Substanz machte größte Schwierigkeiten und zahllose Versuche waren nötig, um ein geeignetes Adsorbens zur Chromatographie ausfindig zu machen. Es wurden folgende Adsorbentien versucht: $Al_2O_3$, Kieselgel[37], Cellulosepulver[38]; Floridin S, SG, XXF[39], Filtrol[40], Hyflo Supercel[41], Hyflo imprägniert mit Dimethyldichlorsilan, Perlonpulver.

Zur Chromatographie werden 1000 g $CaSO_4 \cdot 1/2\ H_2O$ mit 40 ccm Wasser teilweise inaktiviert. An einer Säule der Abmessung 5,5 x 27 cm trennt sich mit Benzol-Chlorbenzol

eine violette Hauptbande A ab, gefolgt von einer gelben und einer dunkelgelben Nebenbande. Eindampfen der Fraktion A bei 50° liefert 180 mg. Davon werden 30 mg durch Extraktion aus 50 ccm Chlorbenzol umkristallisiert. Man erhält 21 mg des 1,6,8-Triacetyl-triphen-dioxazins (XXXVII) in violettroten Kristallen, die mit Benzol gewaschen, abgesaugt und getrocknet werden. Schmp. 299 - 302°.

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 140° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$C_{21}H_{18}N_2O_6$ bzw. $C_{24}H_{16}N_2O_5 \cdot H_2O$ (430,4)

Ber. C 66,97 H 4,22 N 6,51
Gef. C 67,64 H 4,47 N 6,39

IR-Spektrum: s.S. 22, Abb. 12.

UV-Spektrum in Dioxan: $\lambda_{max}$ = 265 mμ (log ε = 4,34)
= 505 mμ (log ε = 4,34)

Versuch der hydrierenden Acetylierung der Verbindung XXXVII

Beim Versuch der Hydrierung der Verbindung XXXVII mit $H_2$ über Raney-Nickel und anschließenden Acetylierung mit Keten wurde das Ausgangsmaterial quantitativ zurückerhalten.

3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXVIII)

600 mg Chloranil werden in 800 ccm Benzol gelöst und 535 mg (1,9 mMol) 3-Hydroxy-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXIII) darin suspendiert. Nach Zugabe von 60 ccm Thionylchlorid erhitzt man 12 Stunden am Rückfluß und saugt noch heiß vom ungelösten Ausgangsmaterial ab. Das Reaktionsgemisch wird im Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht. Der Rückstand, 1,02 g orangegelbes Produkt, wird in 500 ccm Benzol gelöst und über $Al_2O_3$ (sauer, Akt.V) chromatographiert. Beim Eluieren mit Benzol wandert eine hellgelbe Bande voraus (durch papierchromatographischen Vergleich als Chloranil identifiziert). Es folgt mit Benzol eine schmale hellrote Bande, eine breite orangerote, in orange-

gelber Farbe abtropfende Bande, am Kopf der Säule bleibt eine braune Zone. Beim Einengen der orangegefärbten Fraktion unter Stickstoff bei 60° verbleiben 380 mg (67 % d.Th.) papierchromatographisch einheitliches 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXVIII) in orangefarbenen Nadeln, das nach Umkristallisieren aus Benzol bei 212° schmilzt.

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$C_{16}H_{10}NO_4Cl$ (315,7) Ber. C 60,87 H 3,19 N 4,44 Cl 11,23
Gef. C 61,24 H 3,68 N 4,66 Cl 11,32

UV-Spektren in Äthanol: $\lambda_{max}$ = 225 mμ ($\log \varepsilon$ = 4,46)
= 250 mμ ($\log \varepsilon$ = 4,28)
= 365 mμ ($\log \varepsilon$ = 4,24)
= 460 mμ ($\log \varepsilon$ = 4,02)

$R_f$-Wert (CLW[36]): 0,78 orange, mit rotoranger Fluoreszenz im UV.

Versuch der Kondensation von 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) mit o-Amino-phenol

50 mg (0,16 mMol) 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 96 mg (0,88 mMol) o-Amino-phenol wurden in 10 ccm frisch vom Natrium abdestilliertem Tetrahydrofuran (Gehalt an p-Kresol 0,05 %) 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Der Abdampfrückstand wurde mittels der Dünnschichtchromatographie nach Stahl[42] untersucht. Beim Entwicklen mit Chloroform wurden etwa 10 verschieden gefärbte Zonen erhalten. Wegen des uneinheitlichen Reaktionsverlaufs und der zu erwartenden außerordentlichen Schwierigkeiten bei der Chromatographie wurde auf eine Trennung des Ansatzes verzichtet.

Versuch der Kondensation von 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) mit o-Anisidin

50 mg (0,16 mMol) 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 563 mg (4,57 mMol) frisch destilliertes o-Anisidin wurden in 10 ccm frisch vom Natrium abdestilliertem Tetrahydrofuran (Gehalt an p-Kresol 0,05 %) 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Der Abdampfrückstand wurde im Dünnschichtchromatogramm untersucht. Beim Entwickeln mit Chloroform wurden 7 verschieden gefärbte Zonen erhalten. Wegen des uneinheitlichen Reaktionsverlaufs wurde auf eine Trennung des Ansatzes verzichtet.

Versuch zur Darstellung des 3-Anilino-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2)

200 mg (0,63 mMol) 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) wurden in 30 ccm Chloroform gelöst und 11,8 g (126,8 mMol) Anilin unter Kühlung zugetropft. Die sich rasch dunkel färbende Lösung wurde nach 24 Stunden mit 0,5 n HCl von überschüssigem Anilin befreit und über $CaCl_2$ getrocknet. Es wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand im Dünnschichtchromatogramm untersucht. Beim Entwickeln mit Chloroform wurden 3 Zonen in der Reihenfolge gelb-gelb-orange erhalten. Es gelang nicht, die Reaktionsprodukte zu trennen. Neben $Al_2O_3$ verschiedener Aktivitäten wurden die bei Triphendioxazinen und verwandten Verbindungen bewährten Adsorbentien Kieselgel/Hyflosupercel in verschiedenen Mischungsverhältnissen, mit Methanol bzw. Wasser partiell inaktiviert, verwendet. Auch Perlonpulver und Cellulosepulver führten nicht zum Erfolg.

1,11,13-Triacetyl-14H 1,4 benzoxazino 3,2-b phenazoxoniumhydroxyd (1,11,13-Triacetyl-14H-5,7-dioxa-12,14-diazapentacenium-(5)-hydroxyd) (XXXIX)

300 mg (0,95 mMol) 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 712 mg (4,72 mMol) 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon werden in 60 ccm Tetrahydrofuran (p-Kresolgehalt 0,05 %) 3 1/2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Man läßt in der Kälte kristallisieren und erhält 203 mg eines dunkelroten Produktes. Weiteres 5-stündiges Erhitzen des Reaktionsgemisches liefert weitere 92 mg.

Auch zur Chromatographie dieser Verbindung mußten zahlreiche Vorversuche unternommen werden, um das geeignete Adsorbens in der geeigneten Aktivität zu ermitteln.

Zur Chromatographie werden 30 g Kieselgel Merck mit 150 g Hyflosupercel[41] gemischt und mit 135 ccm Methanol partiell inaktiviert. Das rote Rohprodukt (53 mg) wird, in 160 ccm Chlorbenzol gelöst, an einer mit Benzol eingeschlämmten Säule (5,5 x 30 cm) chromatographiert. Es wandert eine rote in gleicher Farbe abtropfende Hauptbande voraus, gefolgt von einer schmalen orangeroten und einer gelben Zone. Eindampfen der roten Hauptfraktion liefert 44 mg (60 % d.Th.) an chromatographisch einheitlicher Verbindung XXXIX. Sie schmilzt bis 320° nicht.

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$C_{24}H_{18}N_2O_6$ (430,4) Ber. C 66,97 H 4,22 N 6,51
Gef. C 67,61 H 4,40 N 6,12

IR-Spektrum: s.S. 28, Abb. 17

UV-Spektrum: $\lambda_{max}$ = 265 mμ (log ε = 4,29)
= 310 mμ (log ε = 3,74)
= 500 mμ (log ε = 4,19)

$R_f$-Wert (Kollidin/Phosphatpuffer): 0,91 (Fluoreszenz im UV: violett)

Versuch der Kondensation von Verbindung XXXIII mit 2-Nitro-3-hydroxy-acetophenon

a) in Chlorbenzol-Eisessig

300 mg (1,01 mMol) Verbindung XXXIII wurden mit 271 mg (1,5 mMol) 2-Nitro-3-hydroxy-acetophenon in 100 ccm Chlorbenzol-Eisessig = 2:1 suspendiert und 24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde auf ca. 60° abgekühlt und unter Stickstoff auf 50 ccm eingeengt, anschließend papierchromatographisch in den Systemen CW und CP untersucht. Der papierchromatographische Vergleich mit den Ausgangsmaterialien ergab, daß keine Umsetzung stattgefunden hat.

b) in Eisessig

100 mg (0,33 Mol) Verbindung XXXIII wurden mit 90 mg (0,55 mMol) 2-Nitro-3-hydroxy-acetophenon in 40 ccm Eisessig 8 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde papierchromatographisch in den Systemen CP und CW untersucht. Es enthielt neben unverändertem Ausgangsmaterial nur geringe Spuren einer Substanz vom $R_f$-Wert 0,66-0,76 im System CP.

Versuch der Kondensation von 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XXXVIII) mit 2-Nitro-3-hydroxy-acetophenon

30 mg (0,09 mMol) Verbindung XXXVIII wurden mit 40 mg (0,22 mMol) 2-Nitro-3-hydroxy-acetophenon in 20 ccm Dioxan unter Zusatz von wenig Pyridin 8 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde papierchromatographisch in den Systemen CP und CW untersucht. Es enthielt nur unverändertes Ausgangsmaterial.

2-Nitro-3-methoxy-acetophenon

1 g (5,53 mMol) 2-Nitro-3-hydroxy-acetophenon vom F. 139° werden mit 7 ccm Dimethylsulfat in 3 ccm 2 n NaOH unter Kühlung methyliert. Man zerstört überschüssiges Dimethylsulfat durch Erwärmen und extrahiert mit Benzol. Ausbeute 960 mg (89 % d.Th.) 2-Nitro-3-methoxy-acetophenon vom F. 115°.

2-Amino-3-methoxy-acetophenon

960 mg (4,96 mMol) 2-Nitro-3-methoxy-acetophenon werden in Alkohol bei Zimmertemperatur über Raney-Nickel hydriert. Ausbeute 760 mg (94 % d.Th.) 2-Amino-3-methoxy-acetophenon vom F. 55°, das im Mischschmelzpunkt mit authentischem Material keine Depression zeigte.

Versuche der Kondensation von 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) mit 2-Amino-3-methoxy-acetophenon

a) Bei Zimmertemperatur

20 mg (0,06 mMol) 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 104 mg (0,63 mMol) 2-Amino-3-methoxy-acetophenon wurden in der gerade ausreichenden Menge frischem Tetrahydrofuran mit einem Gehalt von 0,05 % p-Kresol bei Zimmertemperatur unter Stickstoff stehen gelassen. Auch nach 7 Tagen konnten lediglich die Ausgangsmaterialien nachgewiesen werden.

b) Unter Rückfluß

50 mg (0,16 mMol) 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 260 mg (1,57 mMol) 2-Amino-3-methoxy-acetophenon wurden in 100 ccm frischem Tetrahydrofuran mit einem Gehalt an 0,05 % p-Kresol am Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung nach 12 Stunden ergab 31 mg 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (Identifizierung durch Vergleich der IR-Spektren).

c) Unter Zusatz von Natriumacetat

20 mg (0,06 mMol) 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 23 mg (0,14 mMol) 2-Amino-3-methoxy-acetophenon wurden mit 20 mg (0,24 mMol) wasserfreiem Natriumacetat in 4 ccm absolutem Äthanol 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in regelmäßigen Abständen papierchromatographisch in den Systemen CLW und CP untersucht. Es konnten keine Umsetzungsprodukte festgestellt werden.

d) In Chlorbenzol

20 mg (0,06 mMol) 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 23 mg (0,14 mMol) 2-Amino-3-methoxy-acetophenon wurden mit 20 mg (0,24 mMol) wasserfreiem Natriumacetat in 10 ccm destilliertem Chlorbenzol 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es konnte lediglich Ausgangsmaterial identifiziert werden.

Darstellung des 3-(2'-Acetyl-6'-methoxy-)anilino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XLIX)

600 mg (1,9 mMol) 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 400 mg (2,42 mMol) 2-Amino-3-methoxy-acetophenon wurden mit 220 mg (2,66 mMol) wasserfreiem Natriumacetat und 15 ccm o-Dichlorbenzol 3 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt und anschließend unter Stickstoff im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1,106 g Rohprodukt. Zur Chromatographie wurden 700 mg davon durch Extraktion im Soxhlet in Chloroform gelöst. Durch systematische Versuche an einer Säule von 1 cm Durchmesser wurde die geeignete Adsorbenszusammensetzung ermittelt. Die chromatographische Trennung und mehrmalige Rechromatograpie erwies sich als sehr zeitraubend. Die Fraktionen wurden im Vakuum verdampft und diejenigen mit einer Absorption bei 480 mμ und länger untersucht.

1. Trennung

Die erste Chromatographie wurde an einer Säule mit dem Adsorbens Kieselgel[37]-Hyflo[41] (1:5), mit 25 % Wasser beladen, 5,5 x 17 cm, durchgeführt. Beim Nachwaschen mit verschiedenen Lösungsmitteln wurden folgende Fraktionen erhalten:

Fraktion I: Bei Elution mit Petroläther lief eine dunkle Zone.

Fraktion II: Mit Benzol/Chloroform (1:2) wanderte eine braunrote Zone.

2. Trennung

Fraktion I wurde an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. V; 5,5 x 17 cm) rechromatographiert und in folgende Fraktionen getrennt:

| Zone | I. 1 | I. 2 |
|---|---|---|
| Farbe d. Bande | orangegelb | orangegelb |
| Elutionsmittel | Benzol | Chloroform/Essigester (1:1) |

Die Beiden Fraktionen erwiesen sich bei erneuter Chromatographie und im Dünnschichtchromatogramm[42] als einheitlich. Es fand sich keine Fraktion, die bei 480 mμ oder länger absorbierte.

3. Trennung

Fraktion II wurde an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI; 2,7 x 40 cm) rechromatographiert, wobei 5 Zonen in der folgenden Reihenfolge auftraten:

| Zone | II. 1 | II. 2 | II. 3 | II. 4 | II. 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| Farbe d. Bande | orange-gelb | orange-gelb | orange-gelb | rot | violett |
| Elutionsmittel | Petrol-äther | Benzol | Benzol | Benzol | TCE/MeOH/FA (3:6:1)[43] |

Die Fraktionen II. 1-3 erwiesen sich bei erneuter Chromatographie und im Dünnschichtchromatogramm[42] als einheitlich. Die Fraktionen II. 4 und II. 5 wurden weiter untersucht.

4. Trennung

Die Fraktion II. 5 rechromatographierte man in Chloroform an Kieselgel[37]-Hyflo[41] (1:5), beladen mit 25 % Wasser, 5,5 x 40 cm. Es wurden drei Zonen in der folgenden Reihenfolge erhalten:

| Zone | II.5.1 | II.5.2 | II.5.3 |
|---|---|---|---|
| Farbe d. Bande | gelb | rotbraun | braunviolett |
| Elutionsmittel | Petroläther | Chloroform | Chloroform/ Methanol (5:1) |

Die Fraktion II.5.1 erwies sich bei erneuter Chromatographie als einheitlich. Beim Verdampfen des Eluats im Vakuum verblieb ein öliger Rückstand, der nicht kristallisiert werden konnte. Die Fraktionen II.5.2 und II.5.3 wurden weiter untersucht.

5. Trennung

Die Fraktion II.5.2 wurde erneut an Kieselgel[37]-Hyflo[41], wie unter 4 beschrieben, chromatographiert, wobei sich eine rote Bande scharf von einer braunvioletten Bande trennte.

| Zone | II.5.2.1 | II.5.2.2 |
|---|---|---|
| Farbe d. Bande | rot | braunviolett |
| Elutionsmittel | Benzol | Chloroform/Methanol (2:1) |

Beide Fraktionen wurden einer weiteren Reinigung unterworfen.

6. Trennung

Die Fraktion II.5.2.1 wurde an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. V) rechromatographiert, wobei folgende Trennung erhalten wurde:

| Zone | II.5.2.1.1 | II.5.2.1.2 |
|---|---|---|
| Farbe d. Bande | gelb | rot |
| Elutionsmittel | Petroläther/ Benzol (1:1) | Benzol/Chloroform (6:4) |

Fraktion II.5.2.1.1 hinterließ beim Verdampfen im Vakuum ein gelbes Öl, das nicht kristallisiert werden konnte. Die Eluate der Fraktionen II.5.2.1.2 und II.4 wurden im Vakuum zur Trockne eingeengt und aus Chloroform umkristallisiert. Die beiden Produkte erwiesen sich bei

erneuter Chromatographie an saurem Aluminiumoxyd und Kieselgel[37]-Hyflo[41] (s.u. 4. Trennung) als einheitlich und in den Spektren als identisch. Es wurden 35 mg (4 % d.Th.) 3-(2'-Acetyl-6'-methoxy-)anilino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) erhalten. Die Verbindung schmilzt bis 300° nicht und wurde zur Analyse 3 Stunden bei 140° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{25}H_{20}N_2O_6 \cdot H_2O$ (462,4) Ber. C 64,92 H 4,79 N 6,06
Gef. C 64,85 H 4,32 N 6,08

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{max}$ = 260 mμ (log ε = 4,107)
= 410 mμ (log ε = 3,613)
= 516 mμ (log ε = 3,831)

Die Produkte aus den braunvioletten Fraktionen II.5.3 und II.5.2.2 erwiesen sich bei Chromatographie an $Al_2O_3$ und im Dünnschichtchromatogramm als einheitlich und identisch (Spektren). Mehrmaliges Umkristallisieren aus Chloroform lieferte 26 mg einer roten Verbindung, die sich bis 320° nicht zersetzte. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 140° im HV getrocknet.

$C_{22}H_{27}NO_4$ (369,5) Ber. C 71,52 H 7,37 N 3,79
Gef. C 71,42 H 7,30 N 3,72

Der Verbindung konnte bisher keine eindeutige Struktur zugeordnet werden.

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{max}$ = 408 mμ (log ε = 3,699)
= 461 mμ (log ε = 3,658)

Versuche zur Darstellung von Oxoniumsalzen der Verbindung XXXIX (s. S.27)

Versuche zur Darstellung eines Chlorids

In eine Lösung von 22 mg (0,05 mMol) Verbindung XXXIX in 40 ccm abs. Dioxan wurde unter Kühlung getrocknetes HCl-Gas eingeleitet, bis sich die Lösung violett färbte. Nach einigen Stunden unter Stickstoff bei Zimmertemperatur schieden sich 4 mg rote Nadeln ab, die bis 300° nicht schmolzen und gegenüber Luftsauerstoff sehr instabil waren.

Das IR-Spektrum gleicht in seinem Typ dem der Verbindung XXXIX. Die Substanz war, als man in Chloroform zur UV-Messung löste, bereits teilweise unter Gelbfärbung zersetzt. Wegen der Instabilität wurde auf eine Analyse verzichtet.

Versuche zur Darstellung eines Sulfats

Eine Lösung von 29 mg (0,07 mMol) Verbindung XXXIX in 70 ccm abs. Dioxan wurde unter Kühlung tropfenweise mit konz. Schwefelsäure versetzt, bis sich die Lösung deutlich violett färbte. Nach einigen Stunden unter Stickstoff bei Zimmertemperatur schieden sich 21 mg violettrotes Salz ab, das bis 300° nicht schmolz und sofort im IR und UV vermessen wurde. Das IR-Spektrum der Verbindung ist dem der im vorhergehenden Versuch dargestellten Substanz äußerst ähnlich.

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{max}$ = 516 mμ (log ε = 4,090)
= 427 mμ (log ε = 4,107)
= 447 mμ (log ε = 4,158)

Aus dem Vergleich mit früheren UV-Messungen der Verbindung in verschiedenen Lösungsmitteln in saurer Lösung ergibt sich, daß die Maxima bei 427 und 447 mμ auf beginnende Zersetzung unter Einfluß von Luftsauerstoff beruhen. Wegen der Instabilität des Salzes wurde auf eine Analyse verzichtet.

Zum Vergleich seien die Maxima der Verbindung XXXIX in verschiedenen Lösungsmitteln aufgeführt:

| | | |
|---|---|---|
| Dioxan | = 497 mμ | (log ε = 4,085) |
| Eisessig | = 506 mμ | (log ε = 3,856) |
| THF-5n HCl | = 510 mμ | (log ε = 4,240) |

Versuche zur Darstellung eines Perchlorats

Eine Lösung von 50 mg (0,12 mMol) Verbindung XXXIX in abs. Dioxan wurde unter Kühlung tropfenweise mit 70 % $HClO_4$ versetzt, bis sich die Lösung gerade rotviolett färbte. Nach einigen Stunden unter Stickstoff schieden sich 31 mg violettrotes Salz ab, das bis 300° nicht schmolz.

UV-Spektrum in Chloroform: $\lambda_{max}$ = 454 mμ (log ε = 3,992)
= 516 mμ (log ε = 4,164)

Auch dieses Salz ist gegenüber Luftsauerstoff instabil und es konnte keine einwandfreie Analyse erhalten werden.

Darstellung des 5a-Äthoxy-1,11,13-triacetyl-14H[1,4]benzoxazino-[3,2-b]phenoxazins (5a-Äthoxy-1,11,13-triacetyl-14H-5,7-dioxa-12,14-diaza-pentacen (L)

Verbindung XXXIX (s.S.27) ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich, in abs. Äthanol und abs. Äthanol/HCl unlöslich. Anfangs gelang es überhaupt nicht, das Äthylacetat in brauchbarer Ausbeute zu erhalten, da entweder das Ausgangsmaterial aus der Lösung wieder ausfiel oder das Reaktionsprodukt bei der Isolierung wieder gespalten wurde. Erst zahlreiche Versuche führten zum Erfolg.

Mit Äthanol/HCl

50 mg (0,12 mMol) Verbindung XXXIX wurden in 400 ccm trockenem Benzol gelöst und mit dem gleichen Volumen Äthanol/HCl unter Kühlung versetzt. Die sich tiefrot färbende Lösung wurde bei Zimmertemperatur 4 Tage belassen und anschließend im Vakuum bei 50° zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in Benzol an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI; 4,5 x 30 cm) chromatographiert. Mit Benzol wanderte eine schmale orangegelbe Zone, gefolgt von einer breiten violetten Bande. Der Abdampfrückstand des orangegelben Eluats reichte für ein IR-Spektrum nicht aus; das Produkt des violetten Eluats wurde durch Vergleich der IR-Spektren als Verbindung XXXIX identifiziert.

Das Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel[44], Lösungsmittel: Tetrachloräthan) zeigt vor dem Einengen der Reaktionslösung einen intensiven orangegelben Fleck bei $R_f$ 0,2 und einen roten Fleck bei $R_f$ 0,43. Das gelbe Produkt wurde also während des Einengens wieder in Verbindung XXXIX übergeführt.

Mit $CaCl_2$ als Katalysator[45]

50 mg (0,12 mMol) Verbindung XXXIX wurden in 400 ccm absolutem Benzol gelöst und vorsichtig mit dem gleichen Volumen absolutem Äthanol, in dem 1 g $CaCl_2$ unter Rückfluß gelöst war, versetzt. Verbindung XXXIX fiel quantitativ wieder aus.

Mit $Na_2CO_3$[46]

Eine Lösung von 30 mg (0,07 mMol) Verbindung XXXIX in 250 ccm absolutem Benzol wurde mit einer Suspension von 500 mg wasserfreier Soda in 250 ccm absolutem Äthanol versetzt und eine Stunde am Rückfluß erhitzt. Von Ungelöstem wurde abgetrennt, das Filtrat zur Trockne eingeengt und der Rückstand in Benzol an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI; 4,5 x 30 cm) chromatographiert. Es wurde nur Ausgangsmaterial erhalten.

Mit Äthanol/HCl und Zusatz von Bicarbonat

100 mg (0,23 mMol) Verbindung XXXIX werden in 800 ccm absolutem Benzol am Rückfluß gelöst. In 600 ccm absolutem Äthanol leitete man trockenes HCl-Gas ein. Die Äthanol/HCl-Lösung wird vorsichtig in die benzolische Lösung eingegossen und unter Stickstoff gut verschlossen 48 Stunden bei Zimmertemperatur belassen. Anschließend wird mit Bicarbonat neutralisiert und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Man saugt ab und engt zur Trockne ein. Die benzolische Lösung des gelbroten Rückstandes wird an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI; 5,5 x 30 cm) chromatographiert. Mit Benzol trennt sich eine vorauswandernde orangegelbe Bande von einer nachwandernden violetten Hauptbande, deren Rückstand durch Vergleich der IR-Spektren als Ausgangsmaterial identifiziert wurde. Das Eluat der orangegelben Bande wird im Vakuum im Rotationsverdampfer bei möglichst tiefer Temperatur zur Trockne eingeengt und liefert 26 mg (23 % d.Th.) orangegelbe Nädelchen.

Die Verbindung sintert bei 275° und schmilzt bei 280°. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 60° im Vakuum getrocknet.

$(C_{26}H_{22}N_2O_6)_2C_6H_6$ (995,0)

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ber. | C | 70,01 | H | 5,06 | N | 5,63 | O | 19,30 |
| Gef. | C | 70,21<br>69,76 | H | 5,49<br>5,18 | N | 5,40 | O | 18,60 |

IR-Spektrum: S.S. 35, Abb. 21.

UV-Spektrum in Dioxan: $\lambda_{max}$ = 235 mμ (log ε = 4,750)
= 323 mμ (log ε = 3,750)
= 458 mμ (log ε = 4,158)

Acetalspaltung

1 mg des Äthylacetals L wird in 0,5 ccm Benzol gelöst und 0,5 ccm Äthanol zugegeben. Es wird mit 1 Tropfen konz. HCl versetzt und schwach angewärmt. Nach 2 Min. ist die Lösung blutrot und es fallen violettrote Flocken aus. Man bringt im Rotationsverdampfer zur Trockne, suspendiert in

wenig Alkohol und saugt unter Nachwaschen mit Alkohol ab. Das tiefrote Produkt erweist sich säulenchromatographisch an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. V) als einheitlich und wird durch Vergleich der IIR-Spektren als Verbindung XXXIX identifiziert (IR-Spektrum s.S. 35).

Versuche zur Reduktion der Verbindung XXXIX (s.S.27) zum 1,11,13-Triacetyl-[1,4]benzoxazino-12H,14H-[3,2-b]phenoxazin (1,11,13-Triacetyl-12H,14H-5,7-dioxa-12,14-diazapentacen) (XLI)

Wie Vorversuche zeigten, ist Verbindung XXXIX (s.S.27) in neutraler Lösung nicht reduzierbar. Deshalb wurde als Lösungsmittel Eisessig bzw. Ameisensäure gewählt. Die Reduktionsversuche wurden durch die Schwerlöslichkeit der Verbindung XXXIX in Eisessig und Ameisensäure beträchtlich erschwert. Die Reaktionslösungen wurden jeweils durch Chromatographie einer Probe an einer 1 x 30 cm Säule auf die Zahl der Komponenten untersucht. Es konnte kein papierchromatographisches System ermittelt werden, in dem die Gemische einwandfrei auftrennten. Auch die Dünnschichtchromatographie nach Stahl mit Kieselgel als Adsorbens ist in dieser Stoffklasse nicht befriedigend.

a) in Eisessig

45 mg (0,11 mMol) Verbindung XXXIX wurden in 100 ccm dest. Eisessig mit $PtO_2$ nach Beenden der Vorhydrierung bei Zimmertemperatur hydriert. Im Laufe von 3 Stunden verfärbte sich die Lösung allmählich von blutrot nach blaßrot. Nach Aufnahme von 0,1 mMol $H_2$, entsprechend 100 % der für ein Mol berechneten Menge, wurde die Hydrierung abgebrochen. Die Lösung wurde nach Abtrennen des gut ausgewaschenen Katalysators im Rotationsverdamper im Vakuum möglichst schonend zur Trockne gebracht und 2 mg des Rückstandes, in Benzol gelöst, an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI; 1 x 18 cm) auf die Komponentenzahl untersucht. Beim Eluieren mit Benzol folgte auf 3 schmale Zonen, Reihenfolge gelb-orange-gelb, eine breite violette Bande, deren Eluat beim Verdampfen im Vakuum Ausgangsmaterial, Verbindung XXXIX lieferte (IR-Spektrum). Beim weiteren Eluieren mit Lösungsmitteln in der Reihenfolge steigender Polarität traten 5 weitere Zonen auf. Auf eine weitere chromatographische Auftrennung wurde wegen der Uneinheitlichkeit des Reaktionsablaufs verzichtet.

b) in Ameisensäure

300 mg (0,7 mMol) Verbindung XXXIX wurden in 600 ccm dest. Ameisensäure mit $PdO_2$ nach Beenden der Vorhydrierung bei Zimmertemperatur hydriert. Die Substanz ging nach und

nach vollständig in Lösung und nach Aufnahme von 0,72 mMol $H_2$, entsprechend 103 % der für ein Mol berechneten Menge wurde die Hydrierung abgebrochen. Der Rückstand wurde in 500 ccm Benzol an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI; 5,5 x 73 cm) chromatographiert und die Eluate der Zonen im Rotationsverdampfer im Vakuum möglichst schonend eingeengt.

1. Trennung

Fraktion I: Mit Benzol wanderten 6 Zonen, die sich nicht sauber trennten und ein orangegelb abtropfendes Eluat lieferten.

Fraktion II: Mit Benzol/Essigester (5:1) wurde eine gelbe in gleicher Farbe abtropfende Bande erhalten.

2. Trennung

Fraktion I wurde an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI; 5,5 x 73 cm) rechromatographiert und in folgende Zonen getrennt:

| Zone | I.1 | I.2 | I.3 | I.4 | I.5 | I.6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Farbe d. Bande | gelb | orange | gelb | rot | gelb | violett |
| Elutionsmittel | Benzol | Essigester in steigender Polarität | | | | |

Aus den Fraktionen I.1-4 konnten keine einheitlichen Produkte isoliert werden. Die Mengen reichten für eine weitere Trennung nicht aus. Fraktion I.5 ergab 9 mg gelbe Nadeln vom Schmp. 284° (Zers.-P.). Ihr IR-Spektrum zeigt bei 3,0 - 3,1 µ nicht die für das Reduktionsprodukt (s.S. 39) zu erwartende NH-Valenzschwingungsbande. Fraktion I.6 ergab 54 mg Verbindung XXXIX (IR-Spektrum).

3. Trennung

Fraktion II wurde in Benzol an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI; 5,5 x 73 cm) rechromatographiert. Es traten 5 Zonen in der folgenden Reihenfolge auf:

| Zone | II.1 | II.2 | II.3 | II.4 | II.5 |
|---|---|---|---|---|---|
| Farbe d. Bande | orange-gelb | orange-gelb | gelb | gelb | gelb |

Beim Verdampfen der Fraktionen im Rotationsverdampfer im Vakuum blieben nur ölige Rückstande, die nicht weiter gereinigt werden konnten.

c) in Ameisensäure mit Raney-Nickel

50 mg (0,12 mMol) Verbindung XXXIX wurden in 100 ccm destillierter Ameisensäure mit Raney-Nickel bei Zimmertemperatur hydriert wie unter b). Es wurde unter Wasserstoff vom Katalysator abgetrennt und das Filtrat im Rotationsverdampfer im Vakuum zur Trockne gebracht. 3 mg des

Rückstandes wurden in 3 ccm destilliertem Chloroform an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI; 1 x 24 cm) chromatographiert.

| Zone | I | II | III | IV | V | VI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Farbe d. Bande | hellgelb | orange | gelb | violett | gelb | gelb |
| Elutionsmittel | B | e | n | z | o | l |

Wegen der großen Zahl der bei der Reaktion entstandenen Komponenten und der Uneinheitlichkeit des Reaktionsablaufs wurde eine Auftrennung und Charakterisierung unterlassen.

d) in mineralsaurer Lösung

50 mg (0,12 mMol) Verbindung XXXIX in 20 ccm Dioxan-70 % $HClO_4$ (1:1) wurden mit $PtO_2$ (in Dioxan vorhydriert) bei Zimmertemperatur hydriert, wobei sich die Lösung von blau nach violett und Blaßrot verfärbte. Nach Aufnahme von 0,13 mMol wurde die Hydrierung abgebrochen und unter Wasserstoff vom Katalysator abgetrennt. Beim Öffnen der Apparatur färbte sich das Filtrat in wenigen Minuten über violett nach blau zurück.

Wegen der Sauerstoffempfindlichkeit war eine Isolierung der Reduktionsprodukte in stark saurer Lösung nicht durchführbar.

e) in Dioxan-HCl = 1:1

100 mg (0,23 mMol) Verbindung XXXIX in 300 ccm Dioxan-HCl (1:1) wurden mit $PtO_2$ bei Zimmertemperatur bis zur Aufnahme von 0,26 mMol $H_2$ hydriert, in konz. Phosphatpuffer von $p_H$ 7 eingegossen und nach Zentrifugation 71 mg eines roten Produktes erhalten. Es wurde in 280 ccm Benzol an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI) chromatographiert. Bei Elution mit Benzol wanderten 3 Zonen in der Reihenfolge gelb-violett-gelb. Die Rückstände der beiden gelben Zonen waren von öliger Konsistenz und konnten trotz mehrmaliger Chromatographie nicht kristallisiert erhalten werden. Die violette Bande lieferte Ausgangsmaterial (IR-Spektrum). Mit Benzol/Chloroform (9:1) wanderte eine gelbe Bande, mit Benzol/Chloroform (1:1) konnte eine weitere gelbe Bande eluiert werden. Aus den Rückständen, die für eine weitere chromatographische Trennung nicht ausreichten, konnten keine einheitlichen Produkte isoliert werden.

f) in Dioxan, UV-spektrophotometrisch verfolgt

UV-Spektrum in Dioxan:

$c_o$ = 13 /ml $\quad \lambda_{max}$ = 316 mμ (log ε = 3,74)
= 497 mμ (log ε = 4,19)

Anschließend wurde in die Küvette $PtO_2$ gegeben und Wasserstoff mittels einer Kapillare eingeleitet. Auch nach 30 Min war die Lage des Hauptmaximums unverändert.

$\lambda_{max}$ = 316 mμ (log ε = 3,73)
= 497 mμ (log ε = 4,20)

g) mit $SnCl_2$[33] (s.S. 4)

Bei der Einwirkung einer konz. Lösung von 25 mg (0,13 mMol) $SnCl_2$ auf 50 mg (0,11 mMol) Verbindung XXXIX in Dioxan-HCl konz. (5:1) erfolgte auch beim Erwärmen keine Reaktion und das Ausgangsmaterial wurde quantitativ zurückerhalten.

h) mit $SO_2$[33] (s.S. 4)

In eine Lösung von 50 mg (0,11 mMol) Verbindung XXXIX in 100 ccm Dioxan wurde 10 Min. $SO_2$ eingeleitet. Der Rückstand wurde in Benzol an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI) chromatographiert. Das Ausgangsmaterial wurde quantitativ zurückerhalten.

i) mit Cystein

Beim Versuch der Reduktion von 50 mg (0,11 mMol) Verbindung XXXIX in 100 ccm Dioxan mit 15 mg (0,12 mMol) Cystein in Dioxan wurde nach Aufarbeitung das Ausgangsmaterial quantitativ zurückerhalten.

j) mit Ascorbinsäure

Das Experiment wurde analog dem unter i) beschriebenen ausgeführt. Verbindung XXXIX wurde quantitativ zurückerhalten.

k) mit Zinkstaub in Ameisensäure

In eine Lösung von 50 mg (0,11 mMol) Verbindung XXXIX in 200 ccm destillierter Ameisensäure wurden 10 mg (0,15 mMol) Zinkstaub eingetragen und schwach erwärmt. Die Farbe der Reaktionslösung schlug von rot über Blaßrot nach grüngelb um. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand in Benzol an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI) chromatographiert. Bei Elution mit Benzol wanderte eine rotviolette Zone (Verbindung XXXIX, IR-Spektrum) gefolgt von 4 gelben Banden; am Start verblieb eine gelbe Zone. Beim Eindampfen der Fraktionen verblieben nur ölige Rückstände, die nicht weiter gereinigt werden konnten.

l) mit Zinkstaub in Eisessig-HCl

aa) UV-Spektrum 350 - 600 m$\mu$ der Verbindung XXXIX in Eisessig-HCl (10:0,3)

$c_o$ = 10,2 /ml; Farbe der Lösung: violett;
$\lambda_{max}$ = 506 m$\mu$ (log $\varepsilon$ = 3,845)

Werte nach der Versetzung mit Zinkstaub:

Farbe der Lösung: blaßrot;

$\lambda_{max}$ = 356 mμ (log ε = 3,938)
= 506 mμ (log ε = 3,670)

Werte nach Abdekantieren vom Zinkstaub nach 5 Min.:

Farbe der Lösung: wieder violett;

$\lambda_{max}$ = 356 mμ (log ε = 4,007)
= 506 mμ (log ε = 3,762)

Das Maximum bei 506 mμ erfährt durch die Reduktion eine Extinktionserniedrigung, durch Einwirkung von Luftsauerstoff findet wieder Extinktionserhöhung statt. Bei der Reduktion tritt ein neues Maximum bei 356 mμ auf, das unter Einwirkung von Luftsauerstoff nicht zurückgeht.

bb) UV-Spektrum 250 - 900 mμ der Verbindung XXXIX in Eisessig-HCl konz. (10:0,3)

$c_o$ = 10,5 /ml; $\lambda_{min}$ = 370 mμ (log ε = 3,349)
$\lambda_{max}$ = 507 mμ (log ε = 3,886)

Werte nach Reduktion mit Zinkstaub:

$\lambda_{max}$ = 317 mμ (log ε = 3,920)
= 238 mμ (log ε = 3,896)
= 381 mμ (log ε = 3,571)
= 506 mμ (log ε = 3,571)
= 650 mμ (log ε = 3,381)

Werte nach Abdekantieren vom Zinkstaub nach 5 Min.:

$\lambda_{max}$ = 354 mμ (log ε = 4,041)
= 508 mμ (log ε = 3,886)
= 838 mμ (log ε = 3,792)

nach 20 Min.:

$\lambda_{max}$ = 320 mμ (log ε = 4,029)
= 354 mμ (log ε = 4,068)
= 508 mμ (log ε = 3,924)
= 825 mμ (log ε = 3,847)

Auch hier lassen die Spektren auf ein Nebeneinander mindestens zweier Reaktionen schließen.

m) mit Zinkstaub in Eisessig

aa) Reduktion in der Wärme

UV-Spektrum der Verbindung XXXIX in Eisessig:

C = 9,4 /ml; $\lambda_{min}$ = 368 mμ (log ε = 3,264)
$\lambda_{max}$ = 506 mμ (log ε = 4,099)

In das Meßkölbchen (10 ccm) wurden einige mg Zinkstaub eingetragen und auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Farbe der Lösung fleischfarben war. Anschließend wurde vom Zinkstaub abdekandiert und erneut gemessen.

$\lambda_{max}$ = 446 mμ (log ε = 3,997)
$\lambda_{max}$ = 496 mμ (log ε = 4,029)

bb) Bei Zimmertemperatur

10 mg (0,02 mMol) Verbindung XXXIX in 160 ccm dest. Eisessig wurden mit 3,6 mg (0,05 mMol) Zinkstaub auf der Schüttelmaschine bei Zimmertemperatur geschüttelt.

Lage des Hauptmaximums: $c_0$ = 62,5 /ml

| | | |
|---|---|---|
| nach 7 | Stunden | 490 mμ |
| " 24 | " | 472 mμ |
| " 26 | " | 462 mμ |
| " 80 | " | 460 mμ |

Bei weiterem Schütteln ändert sich das Hauptmaximum nicht mehr. Auf diesem Experiment aufbauend wurden zahlreiche Versuche unternommen, die um 460 mμ absorbierende Substanz, die das gewünschte Reduktionsprodukt, das 1,11, 13-Triacetyl 1,4 -benzoxazino-12H,14H- 3,2-b phenoxazin (XLI), zu sein schien, zu isolieren. Im folgenden ist ein solcher Versuch wiedergegeben.

100 mg (0,23 mMol) Verbindung XXXIX wurden in 1200 ccm dest. Eisessig mit 15 mg (0,23 mMol) Zinkstaub bei Zimmertemperatur 24 Stunden, nach Zugabe von weiteren 15 mg weitere 24 Stunden geschüttelt. Nach 48 Stunden lag das Hauptmaximum des UV-Spektrums bei 465 mμ. Das Reaktionsgemisch wurde im Rotationsverdampfer im Vakuum möglichst schonend zur Trockne gebracht und der Rückstand in Benzol an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI; 5 x 40 cm) chromatographiert.

1. Trennung

Mit Benzol wurden in der Reihenfolge abnehmender Wanderungsgeschwindigkeit folgende Zonen eluiert:

| Zone | I | II | III | IV | V |
|---|---|---|---|---|---|
| Farbe d. Bande | gelb | violett (Hauptbande) | gelb | orange-rot | violett (färbte sich auf d. Säule allmähl. gelb) |

Beim Verdampfen der Fraktionen I, III und V verblieben nur ölige Rückstände, die nicht weiter gereinigt werden

konnten. Fraktion II lieferte 66 mg Verbindung XXXIX (IR-Spektrum), Fraktion IV lieferte nach dem Verdampfen im Vakuum 5 mg eines roten Produktes.

2. Trennung

Fraktion IV wurde in Benzol an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI; 2 x 25 cm) rechromatographiert (Elutionsmittel Benzol).

| Zone | IV.1 | IV.2 | IV. 3 |
|---|---|---|---|
| Farbe d. Bande | orangegelb (Hauptbande) | rot | gelb |

Der Rückstand der Fraktion IV.1 reichte nicht zur Analyse, das IR-Spektrum zeigte nicht die für das gewünschte Reduktionsprodukt, das 1,11,13-Triacetyl 1,4 benzoxazino-12H,14H- 3,2-b -phenoxazin, geforderte NH-Valenzschwingungsabsorption bei 3,1 µ. Die Fraktionen IV.2 und IV.3 lieferten lediglich ölige Rückstände.

o-Amino-thiophenol-disulfid

778 mg (6,24 mMol) o-Amino-thiophenol in 0,3 n HCl werden mit Jod in Alkohol oxydiert, die Säure mit $KHCO_3$ abgestumpft, und der Niederschlag nach Abtrennen in 20 ccm Benzol an $Al_2O_3$ (sauer, Akt. VI; 1,5 x 30 cm) mit Benzol chromatographiert. Die grüne Hauptfraktion lieferte 751 mg (98 % d.Th.) gelbe Büschel vom Schmp. 93°.

$C_{12}H_{12}N_2S_2$ (248,4)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 58,04 | H 4,87 | N 11,28 | S 25,83 |
| Gef. | C 57,96 | H 4,88 | N 11,16 | S 25,55 |

IR-Spektrum: s.S. 72

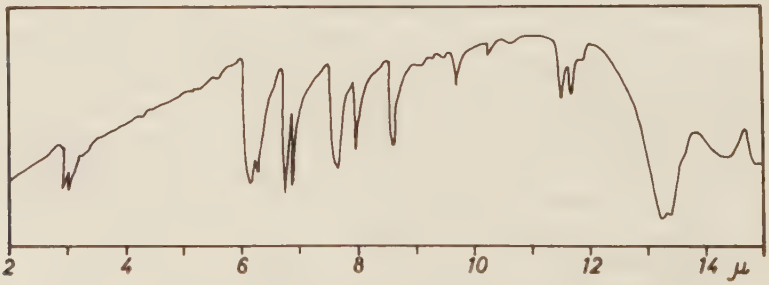



Abb. 30

IR-Spektrum des o-Amino-thiophenol-disulfids in KBr.

UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda_{max}$ = 219 mµ (log ε = 4,450)
$\lambda_{max}$ = 341 mµ (log ε = 3,806)

In Abb. 30 und 31 (s.S. 73) sind das IR-Spektrum und das UV-Spektrum wiedergegeben.

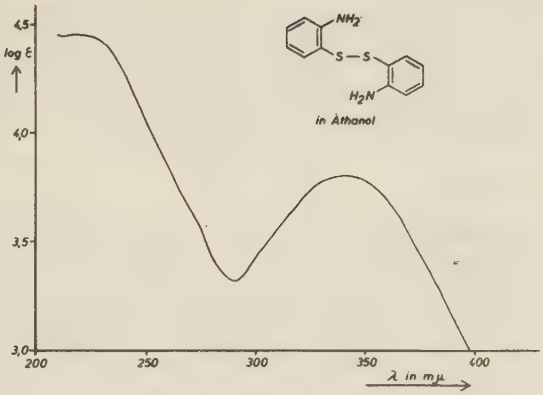



Abb. 31
UV-Spektrum des o-Amino-thiophenol-disulfids.

Versuch der Kondensation von 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) mit o-Amino-thiophenol

a) in Tetrahydrofuran bei Zimmertemperatur

50 mg (0,16 mMol) 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 500 mg (4 mMol) o-Amino-thiophenol wurden in 33 ccm Tetrahydrofuran (0,05 % p-Kresol) 24 Stunden bei Zimmertemperatur belassen. Der Abdampfungsrückstand wurde im Dünnschichtchromatogramm[42] untersucht. Beim Eluieren mit Benzol erhielt man folgende Zonen:

| $R_f$ | Farbe |
|---|---|
| Start - 0,06 | orange |
| 0,06 - 0,13 | rot |
| 0,14 - 0,37 | orange Fluoreszenz grünlich |
| 0,31 - 0,44 | violett |
| 0,56 - 0,74 | gelb (überschüssiges o-Amino-thiophenol, bzw. -disulfid, Vergleichssubstanzen!) |

Vergleichssubstanzen:

| | | |
|---|---|---|
| 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) | $R_f$ 0,15 | orange |
| o-Amino-thiophenol | 0,6 - 0,8 | gelb |
| o-Amino-thiophenol-disulfid | 0,6 - 0,7 | gelb |

Zur Auswahl der besten Reaktionsbedingungen wurde die Reaktion auch unter Rückfluß untersucht.

b) in Tetrahydrofuran unter Rückfluß

200 mg (0,64 mMol) 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 800 mg (6,4 mMol) o-Amino-thiophenol wurden in 130 ccm Tetrahydrofuran (0,05 % p-Kresol) 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wurde nach je einer Stunde im Dünnschichtchromatogramm[42] untersucht. Nach 3 Stunden wurden bei Elution mit Benzol folgende Komponenten festgestellt:

| $R_f$ | Farbe |
|---|---|
| Start - 0,04 | orange |
| 0,04 - 0,08 | rotviolett |
| 0,09 - 0,19 | orange |
| 0,20 - 0,30 | violett (Hauptprodukt) |
| 0,62 - 0,70 | gelb (überschüssiges o-Aminophenol, bzw. -disulfid, Vergleichssubstanzen!) |

Vergleichssubstanzen:

| | | |
|---|---|---|
| 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) | $R_f$ 0,15 | orange |
| o-Amino-thiophenol | 0,6 - 0,8 | gelb |
| o-Amino-thiophenol-disulfid | 0,6 - 0,7 | gelb |

Das Chromatogramm glich dem des Reaktionsgemisches, das bei Zimmertemperatur erhalten wurde. Die Komponente, mit dem $R_f$-Wert 0,2 - 0,3 war mengenmäßig sehr stark vertreten. Es schien deshalb aussichtsreich, das Gemisch chromatographisch aufzutrennen und zumindest das violette Hauptprodukt in analysenreiner Form zu isolieren.

1. Trennung

Der Abdampfrückstand wurde in Benzol an $Al_2O_3$ (neutral, Akt. IV; 5,5 x 40 cm) chromatographiert und in folgende Zonen getrennt:

| Zone | I | II | III | IV | V | VI | Start |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Farbe | gelb | viol. | viol. | rot | viol. | rot | rot |
| Elutionsmittel | Bz. | Bz. | Bz. | Bz. | Bz. | Bz. | Äthanol |

Die Rückstände der Fraktionen trennten sich im Dünnschichtchromatogramm[42] wie folgt:

| Fraktion | $R_f$ | Farbe | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| I | 0,76 - 0,85 | gelb | einheitlich |
| II | 0,42 - 0,52 | violett | einheitlich |
| III | 0,15 | gelb | |
| | 0,19 | gelb | |
| | 0,25 | orange | |
| | 0,43 - 0,48 | violett | |
| IV | 0,17 | violett | |
| | 0,17 - 0,27 | orange | |
| | 0,45 | violett | |

| Fraktion | $R_f$ | Farbe |
|---|---|---|
| V | 0,14 | orange |
| | 0,23 | blau |
| | 0,49 - 0,55 | violett |
| VI | 0,02 | gelb |
| | 0,16 | orange |
| | 0,25 | blau |
| | 0,51 - 0,58 | violett |

Fraktion II lieferte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol 21 mg rote Nadeln vom Schmp. 202°, die eine positive Reaktion auf Schwefel zeigten. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{27}H_{25}N_2O_4S$ (473,6)

Ber. C 68,48 H 5,32 N 5,92 S 6,77
Gef. C 68,67 H 5,30 N 5,81 S 6,76

Das IR-Spektrum weist um 3 µ keine Absorption auf, bei 5,75 µ und 5,85 µ findet sich je eine C=O-Valenzschwingungsbande. Es kann sich somit nicht um das 3-(2'-Aminothiophenyl)4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und nicht um das 11,13-Diacetyl-14H-2H-(1,4)benzoxazino-(3,2-b)phenthiazinonium-hydroxyd handeln, da die C=O-Valenzschwingungen einer nichtkonjugierten Carbonylgruppe bei 5,75 µ und 5,85 µ mit keiner dieser beiden Strukturen in Einklang stehen. Die Verbindung kann auf Grund der bisherigen Ergebnisse noch nicht zugeordnet werden.

UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda_{max}$ = 276 mµ (log ε = 4,513)
= 370 mµ (log ε = 3,538)
= 532 mµ (log ε = 4,473)

2. Trennung

Fraktion III wurde in Benzol an $Al_2O_3$ (neutral, Akt.IV; 5,5 x 30 cm) rechromatographiert.

| Zone | III.1 | III.2 | III.3 | III.4 | III.5 | III.6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Farbe | violett | violett | gelbrot | dunk.viol. | gelb | blaugrau |
| Elutionsm. | Bz. | Bz. | Bz. | Bz. | Bz. | Bz. |

Beim Eindampfen der Fraktionen III.1, III.2, III.5, III.6 verblieben nur ölige Rückstände, die nicht kristallisiert oder weiter gereinigt werden konnten. Die Rückstände der Fraktionen III.3 und III.4 bestanden aus je 3 Komponenten und reichten nicht für weitere Trennungen.

3. Trennung

Rechromatographie der Fraktion IV in Benzol an $Al_2O_3$ (neutral, Akt. IV; 4,5 x 50 cm). Elutionsmittel: Benzol.

| Zone | IV.1 | IV.2 | IV.3 | IV.4 | IV.5 |
|---|---|---|---|---|---|
| Farbe | violett | gelb | blau | orange (Haupt-fraktion) | grün |

Beim Verdampfen der Fraktionen IV.1,2,3,5 blieben nur ölige Rückstände, die nicht weiter gereinigt und chromatographiert werden konnten. Fraktion IV.4 bestand aus 3 Komponenten.

4. Trennung

Rechromatographie der Fraktion IV.4 in Benzol an $Al_2O_3$ (neutral, Akt. III; 2 x 60 cm). Elutionsmittel: Benzol.

| Zone | IV.4.1 | IV.4.2 | IV.4.3 |
|---|---|---|---|
| Farbe | rot | violett | orangegelb (Hauptfraktion, verfärbte sich während der Chrom. nach violett) |

Die Rückstände der Fraktionen IV.4.1 und IV.4.2 konnten wegen der geringen Mengen nicht weiter gereinigt werden. Fraktion IV.4.3 war noch durch Nebenprodukte verunreinigt, die sich chromatographisch nicht abtrennen ließen.

5. Trennung

Rechromatographie der Fraktion V in Benzol an $Al_2O_3$ (neutral, Akt.IV; 2 x 30 cm). Elutionsmittel: Benzol.

| Zone | V.1 | V.2 | V.3 |
|---|---|---|---|
| Farbe | violett | blau | gelborange |

Die Rückstände waren nicht einheitlich, teils von schmieriger Konsistenz und konnten nicht weiter gereinigt werden.

6. Trennung

Rechromatographie der Fraktion VI in Benzol an $Al_2O_3$ (neutral, Akt. IV; 2 x 30 cm).

| Zone | VI.1 | VI.2 | VI.3 |
|---|---|---|---|
| Farbe | violett | violett | violett |
| Elutionsmittel | Benzol | Benzol | Essigester |

Die Rückstände der drei Fraktionen waren noch durch Nebenprodukte verunreinigt, die sich chromatographisch nicht abtrennen ließen.

Versuch der Kondensation des 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazons-(2) mit o-Amino-thiophenol in Chloroform

50 mg (0,16 mMol) 3-Chlor-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) und 200 mg (1,6 mMol) o-Amino-thiophenol in 50 ccm reinem Chloroform wurden 12 Stunden unter Stickstoff bei Zimmertemperatur belassen. Der Abdampfrückstand wurde anschliessend im Dünnschichtchromatogramm[42] untersucht. Beim Entwickeln mit Benzol wurden folgende Zonen erhalten:

| $R_f$ | Farbe |
|---|---|
| 0,04 - 0,18 | orange |
| 0,18 - 0,32 | rot |
| 0,32 - 0,44 | violett |
| 0,63 - 0,79 | gelb |

Wegen des uneinheitlichen Reaktionsverlaufs und der zu erwartenden großen Schwierigkeiten bei der Chromatographie wurde auf eine präparative Trennung verzichtet.

6,8-Diacetyl-5-thio-triphendioxazin (LIV)

297 mg (1 mMol) Verbindung XXXIII werden mit 187 mg (1,5 mMol) o-Amino-thiophenol in 150 ccm Eisessig am Rückfluß erhitzt, bis im Papierchromatogramm (CP[34], CW[35]) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist (7 Stunden). Die Lösung färbt sich dunkelviolett. Das Reaktionsgemisch wird bei 60° unter Stickstoff zur Trockne gebracht. 153 mg dieses Rohproduktes werden durch Extraktion in Chlorbenzol gelöst. Zur Chromatographie werden 152 g Kieselgel Merck mit 202 g Hyflo[41] (3:4) gut gemischt und mit Methanol, wie beschrieben (vgl. S. ) vorbehandelt. Mit Chlorbenzol-Benzol (1:1) wandert eine intensiv rot gefärbte Bande voraus. Eindampfen dieser Fraktion liefert 2 mg eines intensiv roten, in Benzol sehr leicht löslichen Farbstoffs. Die erhaltene Menge reichte nicht zur weiteren chromatographischen Reinigung. Das Eluat der folgenden blauschwarzen Hauptbande wird im Vakuum eingeengt. Man erhält 107 mg (66 % d.Th.) papierchromatographisch einheitliches 6,8-Diacetyl-5-thio-triphendioxazin (LIV), das bis 300° nicht schmilzt. Das blauschwarze Triphendioxazin wird durch Extraktion zweimal aus Chlorbenzol umkristallisiert; das erhaltene Kristallisat zur Entfernung von Chlorbenzol 5 Min.

auf dem Wasserbad mit Benzol erhitzt, abgesaugt, dreimal mit Benzol und mehrmals mit Äther gewaschen.

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 140° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$C_{22}H_{14}N_2O_3S \cdot H_2O$ (404,4)

Ber. C 65,33 H 3,99 N 6,92 S 7,92
Gef. C 65,13 H 4,26 N 6,53 S 7,30

UV-Spektrum in Dioxan: $\lambda_{max}$ = 265 mμ (log ε = 4,43)
= 295 mμ (log ε = 4,27)
= 470 mμ (log ε = 4,15)
= 560 mμ (log ε = 3,89)

$R_f$-Wert: Kollidin/Phosphatpuffer (CP[34])
0,74 - 0,84 dunk.violett
Kollidin/Wasser (CW[35])
0,70 - 0,82 dunk.violett.

Verzeichnis der Literatur und sonstiger Anmerkungen


1. E.Becker, Biol.Ztbl. 59, 597 (1939)
   Naturwiss. 48, 237 (1941)
   Z. Vererbungslehre 80, 157 (1942)
2. A.Butenandt, Naturwiss. 40, 91 (1953)
3. A.Kühn, Naturwiss. 43, 25 (1956)
4. A.Butenandt, U.Schiedt, E.Biekert, u. P.Kornmann, Liebig's Ann. Chem. 586, 217 (1954)

   A.Butenandt, U.Schiedt, E.Biekert, Liebig's Ann. Chem. 588, 106 (1954).

   A.Butenandt, U.Schiedt, E.Biekert u. R.J.T.Cromartie, Liebigs Ann. Chem. 590, 75 (1954)

   A.Butenandt, u. G.Neubert, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 301, 109 (1955)
5. A.Butenandt, E.Biekert u. R.Beckmann, Liebig's Ann. Chem. 607, 207 (1957)

   A.Butenandt, E.Biekert, K.Koga u. P.Traub, Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 321, 258 (1960)
6. A.Butenandt, E.Biekert u. B.Linzen, Hoppe-Seyler's Z. physiol.Chem. 312, 227 (1958)

   A.Butenandt, E.Biekert u. B.Linzen, Hoppe-Seyler's Z. physiol.Chem. 313, 251 (1958)
7. A.Kühn, Z.Naturforsch. 12 b, 728 (1957)

   A.Kühn, u. A.Egelhaaf, Z.Vererbungslehre 90, 244 (1959)

   A.Kühn u. Ff. de Almeida, Z.Vererbungslehre 92, 126 (1961)
8. A.Butenandt, G.Neubert u. U.Baumann, Hoppe-Seyler's Z. physiol.Chem. 314, 15 (1959)
9. A.Butenandt u. G.Neubert, Liebig's Ann.Chem. 618, 167 (1958)
10. K.J.Farrington u. W.K.Warburton, Australian J. of Chem., Vol. 10, 502 (1957)
11. Kehrmann, Helv.chim.Acta 7, 980 (1924); 9, 872 (1926)
12. O.Fischer u. E.Hepp, Chem.Ber. 28, 298 (1895)

    E.Kehrmann u. G.Bürglin, Chem.Ber. 29, 2077 (1896)

    K.Auwers u. H.Rohrig, Chem.Ber., 30, 989,995 (1897)
13. H.E.Fierz-David, J.Brassel, F.Probst, Helv.chim.Acta 22, 1348 (1939)

    G.B.Robbins, US.Pat. 2.504.153 (1950)

    F.Zwilgmeyer, US.Pat. 2.355.496 (1944)

    W.Anderau u. K.Seitz, US.Pat. 2.693.467 (1954)
    US.Pat. 2.763.641 (1956)
    Brit.Pat. 781.384 (1957)

13. Christoph Frey, US.Pat. 2.948,721 (1960)
R.S.Chlenova, T.M.Gelfer, S.F.Petrov, Zhur.Obshei khim. 28, 2977 (1958); C.A. 53, 9227 b; US.Pat. 2.854.420 (1960)

14. R.J.Fielden u. D.G.Wilkinson, Brit.Pat. 698,200 (1953)

15. A.Butenandt, G.Hallmann u. R.Beckmann, Chem.Ber. 90, 1120 (1957)

16. E.Biekert, D.Hoffmann u. F.J.Meyer, Chem.Ber. 94, 1664 (1961)

17. E.Biekert, Habilitationsschrift, München 1959

18. A.Butenandt, E.Biekert, M.Däuble u. K.H.Köhrmann, Chem.Ber. 92, 2171 (1959)

19. H.Brockmann u. Mitarb., Chem.Ber. 89, 1373 (1956)

20. H.Brockmann u. Mitarb., Chem.Ber. 84, 260 (1951)
Chem.Ber. 88, 1792 (1955)

21. vgl. L.J.Bellamy, II.Auflage, S. 213

22. H.Musso u. H.Krämer, Chem.Ber. 91, 2001 (1958)

23. s. Lit.angabe 10.

24. A.Butenandt, E.Biekert u. G.Neubert, Liebig's Ann. Chem. 602, 72 (1957)

25. H.Brockmann, H.Gröne u. G.Pampus, Chem.Ber. 91, 1916 (1958)

26. H.Brockmann, H.Gröne u. G.Pampus, Chem.Ber. 91, 1916 (1958)

27. Kieselgel Merck 7729; Kieselgur der Fa. Serva

28. F.Kehrmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 40, 2085 (1907) u.a.

29. A.Butenandt, E.Biekert u. W.Schäfer, Liebig's Ann. Chem. 632, 134 (1960)

30. H.Musso u. H.Beecken, Chem.Ber. 94, 585 (1961)

31. C.Martius u. H.Eilingsfeld, Liebig's Ann.Chem. 607, 159 (1957)

32. L.I.Smith, J.Spillane, u. J.M.Kolthoff, J.Amer.Chem. Soc. 64, 447 (1942); 63, 1018 (1941)

33.

34. Für das System Kollidin/m/2 $KH_2PO_4$ = 2:3 wurde die Abkürzung CP verwendet.

35. Für das System Kollidin/Wasser = 4:1 wurde die Abkürzung CW verwendet.

36. Für die Systeme Kollidin/Lutidin/Wasser = 1:1:2 und Butanol/Propanol/Wasser = 1:2:1 werden die Abkürzungen CLW und BPW verwendet.

37. Kieselgel Merck Nr. 7729

38. Cellulosepulver der Firma Schleicher u. Schüll
39. Bleicherde der Firma Floridin Comp.Inc., Warren, Pa., USA
40. Bleicherde der Firma Filtrol Corp., Los Angeles, Calif.
41. Kieselgur der Firma Serva
42. Größe der Platten: 5 x 20 cm; Adsorbens: $Al_2O_3$ für Dünnschichtchromatographie
43. TCE/MeOH/FA = Tetrachloräthan/Methanol/Ameisensäure
44. Kieselgel für Dünnschichtchromatographie der Fa. Merck
45. E.W.Adams u. H.Adkins, J.Amer.chem.Soc. 47,1358 (1925)
46. F.Kehrmann, A. 322, 1 (1902)

L e b e n s l a u f

Am 23. II. 1933 wurde ich in München geboren. Der Vater starb noch in den letzten Kriegswochen, meine Mutter im Dezember 1961.

Von 1939 - 1943 besuchte ich die Volksschule in Berlin-Dahlem, anschließend das humanistische Bundesgymnasium in Innsbruck, wo ich 1951 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium begann ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen aus Chemie und den biologischen Fächern und bestand das Vorexamen im Dezember 1954. Es folgte ein Aufenthalt am Institutet för organisk kemisk Forstning in Stockholm. Im Herbst 1955 kam ich ans Chemische Universitätslaroratorium in München, und legte im Juli 1957 das Diplomchemiker-Hauptexamen ab.

Die Diplom- und Doktorarbeit wurde am Max-Planck-Institut für Biochemie über das Problem des Ommochroms Ommin A angefertigt.